

## WO0156988

Publication Title:

NITROGEN-CONTAINING COMPOUNDS HAVING KINASE INHIBITORY ACTIVITY AND DRUGS CONTAINING THE SAME

Abstract:

Abstract of WO0156988

Compounds having an Rho kinase inhibitory activity. These compounds include the compound of general formula (I): Het-X-Z, pharmaceutically acceptable salts thereof and solvates of the same, wherein Het represents a monocyclic or dicyclic heterocycle group containing at least one nitrogen atom (for example, pyridyl, phthalimido); X represents (i) an -NH-C(=O)-NH-Q1- group, (ii) an -NH-C(=O)-Q2- group, etc. (wherein Q1 and Q2 represent each a bond, alkylene or alkenylene); and Z represents hydrogen, halogeno, a monocyclic, dicyclic or tricyclic carbon cycle or heterocycle, etc. (for example, optionally substituted phenyl). Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

-----  
Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 8 月 9 日 (09.08.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/56988 A1

(51) 国際特許分類: C07D 209/48, 213/75, 217/02, 231/56, C07C 275/42, C07D 401/12, 401/14, 403/12, 405/12, 405/14, 487/04, A61K 31/4035, 31/404, 31/416, 31/4409, 31/4439, 31/454, 31/4545, 31/472, 31/4725, 31/496, 31/519, A61P 43/00, 9/10, 9/12, 11/06, 13/02, 15/06, 15/10, 27/06

群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内 Gunma (JP).

(74) 代理人: 吉武賢次, 外(YOSHITAKE, Kenji et al.); 〒100-0005 東京都千代田区丸の内三丁目2番3号 富士ビル323号 協和特許法律事務所 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/00721

(22) 国際出願日: 2001 年 2 月 1 日 (01.02.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(30) 優先権データ:  
特願2000-24292 2000 年 2 月 1 日 (01.02.2000) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 麒麟麦酒株式会社 (KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒104-8288 東京都中央区新川二丁目10番1号 Tokyo (JP).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高見敦也 (TAKAMI, Atsuya) [JP/JP]. 飯島 洋 (IIJIMA, Hiroshi) [JP/JP]. 岩窪昌幸 (IWAKUBO, Masayuki) [JP/JP]. 岡田雄治 (OKADA, Yuji) [JP/JP]; 〒370-1295

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NITROGEN-CONTAINING COMPOUNDS HAVING KINASE INHIBITORY ACTIVITY AND DRUGS CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: キナーゼ阻害活性を有する窒素含有化合物およびそれを含む医薬

(57) Abstract: Compounds having an Rho kinase inhibitory activity. These compounds include the compound of general formula (I): Het-X-Z, pharmaceutically acceptable salts thereof and solvates of the same, wherein Het represents a monocyclic or dicyclic heterocycle group containing at least one nitrogen atom (for example, pyridyl, phthalimido); X represents (i) an -NH-C(=O)-NH-Q1-group, (ii) an -NH-C(=O)-Q2- group, etc. (wherein Q1 and Q2 represent each a bond, alkylene or alkenylene); and Z represents hydrogen, halogeno, a monocyclic, dicyclic or tricyclic carbon cycle or heterocycle, etc. (for example, optionally substituted phenyl).

[続葉有]

WO 01/56988 A1

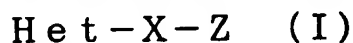




---

(57) 要約:

本発明はR h oキナーゼ阻害作用を有する化合物を提供することをその目的とする。本発明による化合物は式（I）の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物である。



（上記式中、Hetは少なくとも1個の窒素を含む単環または二環の複素環式基（例えばピリジル、フタルイミド）を表し、Xは基（i） $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{Q}1-$ 、基（ii） $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{Q}2-$ （Q1およびQ2は結合、アルキレン、アルケニレンを表す）等を表し、Zは水素、ハロゲン、単環、二環、三環の炭素環式基または複素環式基等（例えば置換されていてもよいフェニル）を表す）

## 明 細 書

キナーゼ阻害活性を有する窒素含有化合物およびそれを含む医薬

## 発明の背景

発明の分野

本発明はR h oキナーゼ阻害作用を有する化合物に関し、更に詳細には、R h oキナーゼが関与する疾患の治療に用いることができる化合物に関する。

関連技術

R h oは種々の細胞膜受容体からのシグナルを受けて活性化され、活性化されたR h oはR O C K / R h oキナーゼ、更にはアクトミオシン系を介して、平滑筋収縮、細胞運動、細胞接着、細胞の形質変化（アクチンストレスファイバー形成）、細胞分裂制御（細胞質分裂の亢進や遺伝子転写活性化）、血小板凝集、白血球の凝集、細胞増殖、発ガンや癌浸潤の亢進等の多彩な細胞現象の分子スイッチとして機能していることが明らかにされている。

平滑筋収縮は高血圧症、狭心症、血管攣縮（例えば、心血管攣縮および脳血管攣縮）、喘息、末梢循環障害、切迫早産、緑内障、視野狭窄、頻尿、勃起障害等の病態に深く関与しており、細胞運動は癌の浸潤・転移、動脈硬化、網膜症、免疫応答等に重要な役割を有し、細胞接着は癌の転移、炎症、自己免疫疾患、細胞の形態変化は脳機能障害、骨粗鬆症、細菌の感染等に深く関与しており、細胞増殖は癌、動脈硬化等に深く関与している。このようにR h oは様々な疾患に深く関与している。

ところでR h oの活性化に伴い活性化されるセリン／スレオニンキナーゼとしては、R O C K（あるいはR O C K I）（特開平9-135683号、T.Ishizaki et al., EMBO J., Vol.15, No.8, pp1885-1893(1996)）やR h oキナーゼ（あるいはR O C K II）（特開平10-113187号、T.Matsui et al., EMBO J., Vol.15, No.9, pp2208-2216(1996)）が報告されており、これらはアイソザイムであることが明らかとなっている（O.Nakagawa et al., FEBS Lett., Vol.392, No.2, pp189-193(1996)）。

R O C K / R h oキナーゼ阻害作用を有する化合物としては、トランス-4-

アミノ（アルキル）－１－ピリジルカルバモイルシクロヘキサン化合物（WO 90/05723）、ベンゾアミド化合物（WO 95/28387）、Y－27632（Uehata, M., Ishizaki, T. et al. : Nature, 389 : 990-994, 1997）、脳血管攣縮抑制剤として市販されている塩酸ファスジル（HA-1077、旭化成）が挙げられる（Ono-Saito, N., Niki, I., Hidaka, H. : Pharmacol. Ther., 123-131, 1999）。また、WO 98/06433はROCK/Rhoキナーゼ阻害剤を開示している。

### 発明の概要

本発明者らは、ある種の含窒素化合物がRhoキナーゼ阻害作用を有することを見いだした（薬理試験例1）。

本発明者らはまた、ある種の含窒素化合物が白血球遊走阻害作用を有することを見いだした（薬理試験例2）。

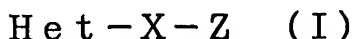
本発明者らは更に、ある種の含窒素化合物が抗GBMモデルラットにおいて蛋白尿改善作用を有することを見いだした（薬理試験例3および4）。

本発明者らは更にまた、ある種の含窒素化合物が高血圧自然発症ラットにおいて血圧低下作用を有することを見いだした（薬理試験例5）

本発明はRhoキナーゼ阻害作用を有する化合物を提供することをその目的とする。

本発明はまた、Rhoキナーゼにより媒介される疾患の治療に用いられる医薬組成物の提供をその目的とする。

本発明による化合物は式（I）の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物である。



{上記式中、

Hetは、少なくとも1個の窒素原子を含有する5～7員の単環性の飽和または不飽和の複素環式基、あるいは少なくとも1個の窒素原子を含有する9～12員の二環性の飽和または不飽和の複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基はハロゲン原子、酸素原子、水酸基、またはC<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルにより置換されていてもよく、

Xは、基（i）～（ix）からなる群から選択される基を表し、

(i)  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{Q}1-$

(上記式中、

Q1は

結合、

炭素数1～4のアルキレン、または

炭素数2～4のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、 $\text{C}_{1-4}$ アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $\text{C}_{1-4}$ アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $\text{C}_{1-4}$ アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $\text{C}_{1-4}$ アルコキシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $\text{C}_{1-4}$ アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $\text{C}_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい) により置換されていてもよい)。

を表す。)

(ii)  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{Q}2-$

(上記式中、

Q2は

結合、

炭素数1～5のアルキレン、または

炭素数2～5のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、 $\text{C}_{1-4}$ アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $\text{C}_{1-4}$ アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $\text{C}_{1-4}$ アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $\text{C}_{1-4}$ アルコキシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $\text{C}_{1-4}$ アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $\text{C}_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子によ

り置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)により置換されていてもよい)

を表す。)

(iii)  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{Q}3-\text{Q}4-\text{Q}5-$

(上記式中、

Q3は、

炭素数1～4のアルキレン、または

炭素数2～4のアルケニレン

を表し、

Q4は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、または $-\text{S}(=\text{O})_m-$  (mは0～2の整数を表す)を表し、

Q5は、

結合、

炭素数1～3のアルキレン、または

炭素数2～3のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、 $\text{C}_{1-4}$ アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $\text{C}_{1-4}$ アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $\text{C}_{1-4}$ アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $\text{C}_{1-4}$ アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $\text{C}_{1-4}$ アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $\text{C}_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)により置換されていてもよい)

を表す。)

(iv)  $-\text{N}(-\text{R}^1)-\text{Q}6-\text{Q}7-$

(上記式中、

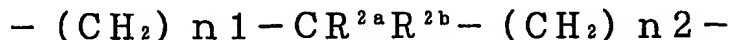
$\text{R}^1$ は水素原子または $\text{C}_{1-4}$ アルキルカルボニルを表し、

Q6は、結合、または5～7員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環

式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、または  $C_{1-4}$  アルキルにより置換されていてもよく、

Q 7 は、

結合、



(式中、

$n1$  および  $n2$  はそれぞれ 0～3 の整数を表し、

$n2$  が 2 または 3 である場合の  $-(CH_2)_{n2}-$  は、基中の  $-CH_2-CH_2-$  が  $-CH=CH-$  または  $-C\equiv C-$  を表していてもよく、

$R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、同一または異なってもよく、

水素原子、

ハロゲン原子、

$C_{1-6}$  アルキル (このアルキルは水酸基により置換されていてもよい)、

カルボキシル基、

$C_{1-4}$  アルコキシカルボニル、

シアノ基、

$-(C=O)-N(-R^{2c})(-R^{2d})$  ( $R^{2c}$  および  $R^{2d}$  は、同一または異なってもよく、水素原子、 $C_{1-4}$  アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$  アルコキシ (このアルコキシはハロゲン原子により置換されていてもよい)、シクロプロピル、またはベンジル (このフェニル部分は 1 または 2 の  $C_{1-4}$  アルコキシにより置換されていてもよい) を表す)、または

フェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$  アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$  アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$  アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$  アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置

換されていてもよい)

を表す)、

— (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—NR<sup>3</sup>— (pは0～2の整数を表し、R<sup>3</sup>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい) を表す)、

—NH—(CH<sub>2</sub>)<sub>q1</sub>—CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>—(CH<sub>2</sub>)<sub>q2</sub>— (q<sub>1</sub>およびq<sub>2</sub>はそれぞれ0～2の整数を表し、R<sup>4a</sup>およびR<sup>4b</sup>は、それぞれ、水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい) を表す)、

—(C=O)—O—CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>—CH<sub>2</sub>— (R<sup>4a</sup>およびR<sup>4b</sup>は前記で定義された内容と同義である)、

—NH—(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>—NH— (iは1～4の整数を表す)、または

—S(=O)<sub>j</sub>— (jは0、1、または2を表す)

を表す。)

(v) —NH—Q<sub>8</sub>—Q<sub>9</sub>—Q<sub>10</sub>—

(上記式中、

Q<sub>8</sub>は、

炭素数 1～5 のアルキレン、または

炭素数 2～5 のアルケニレン

を表し、

Q 9 は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、または  $-S(=O)_r-$  ( $r$  は 0～2 の整数を表す) を表し、

Q 10 は、

結合、

炭素数 1～3 のアルキレン、または

炭素数 2～3 のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、 $C_{1-4}$ アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい) により置換されていてもよい)

を表す。)

(vi)  $-O-Q11-Q12-$

(上記式中、

Q 11 は、結合、または 5～7 員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、または  $C_{1-4}$ アルキルにより置換されていてもよく、

Q 12 は、

結合、

$-(CH_2)_s-CHR^5-$  ( $s$  は 0～2 の整数を表し、 $R^5$  は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていても



よい)、 $C_{1-4}$ アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)

— $(CH_2)_t$ — $NR^6$ —( $t$ は0~2の整数を表し、 $R^6$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)、または

— $NH$ — $(CH_2)_u$ — $CHR^7$ —( $u$ は0または1の整数を表し、 $R^7$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)

を表す。)

(vii) — $Q_{13}$ — $Q_{14}$ —

(上記式中、

$Q_{13}$ は、結合、または5~7員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、またはC

1-4アルキルにより置換されていてもよく、

Q 1 4 は、

結合、

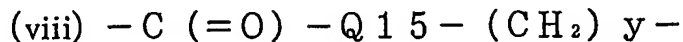
— (CH<sub>2</sub>)<sup>v</sup>—CHR<sup>8</sup>— (vは0～2の整数を表し、R<sup>8</sup>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい) を表す)

— (CH<sub>2</sub>)<sup>w</sup>—NR<sup>9</sup>— (wは0～2の整数を表し、R<sup>9</sup>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい) を表す)、または

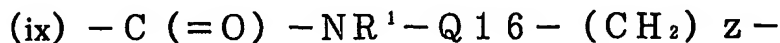
—NH—(CH<sub>2</sub>)<sup>x</sup>—CHR<sup>10</sup>— (xは0または1の整数を表し、R<sup>10</sup>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、または

ベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)

を表す。)



(上記式中、 $Q_{15}$ は、5～7員の飽和または不飽和の複素環式基を表し、この複素環式基は酸素原子、水酸基、または $C_{1-4}$ アルキルにより置換されていてもよく、 $y$ は0～4の整数を表す)



(上記式中、 $R^1$ は前記で定義された内容と同義であり、 $Q_{16}$ は、5～7員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、または $C_{1-4}$ アルキルにより置換されていてもよく、 $z$ は0～4の整数を表す)

$Z$ は、

水素原子、

ハロゲン原子、

3～7員の飽和または不飽和の単環性の炭素環式基または複素環式基、

9～12員の二環性の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基、または

13～15員の三環性の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基、

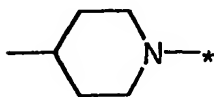
(上記炭素環式基および複素環式基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシ(このフェニル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)により置換されていてもよい)

を表し、

但し、

Xが基(i) (式中、Q1が結合を表す)を表し、かつZが2-エトキシカルボニルフェニル、2-メトキシフェニル、2-ニトロフェニル、または4-ニトロフェニルを表す場合に、Hetが4-ピリジルを表すことはなく、

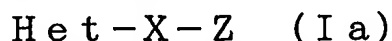
Xが基(iv) (式中、R<sup>1</sup>が水素原子を表し、Q6が下記式



(\*が付された結合はQ7との結合を表す)を表し、Q7が-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-を表す)を表し、かつZが非置換フェニルを表す場合に、Hetが1-ピペリジニル、4-モルホリニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、2-クロロ-3-ピリジニル、2-クロロ-5-ピリジニル、5-インドリル、5-インダゾリル、3-キノリニル、または2,1,3-ベンゾチアジアゾール-4-イルを表すことはない。}

本発明による化合物はRhoキナーゼにより媒介される疾患の治療に有用である。

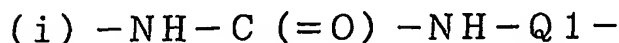
本発明によるRhoキナーゼにより媒介される疾患の治療に用いられる医薬組成物は、式(Ia)の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物を含んでなるものである。



{上記式中、

Hetは、少なくとも1個の窒素原子を含有する5~7員の単環性の飽和または不飽和の複素環式基、あるいは少なくとも1個の窒素原子を含有する9~12員の二環性の飽和または不飽和の複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基はハロゲン原子、酸素原子、水酸基、またはC<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルにより置換されていてもよく、

Xは、基(i)~(ix)からなる群から選択される基を表し、



(上記式中、

Q1は

結合、

炭素数 1～4 のアルキレン、または

炭素数 2～4 のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい) により置換されていてもよい)

を表す。)

(ii)  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{Q}2-$

(上記式中、

Q2は

結合、

炭素数 1～5 のアルキレン、または

炭素数 2～5 のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい) により置換されていてもよい)

を表す。)

(iii)  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{Q}3-\text{Q}4-\text{Q}5-$

(上記式中、

Q 3 は、

炭素数 1～4 のアルキレン、または

炭素数 2～4 のアルケニレン

を表し、

Q 4 は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、または $-S(=O)_m-$  ( $m$ は 0～2 の整数を表す) を表し、

Q 5 は、

結合、

炭素数 1～3 のアルキレン、または

炭素数 2～3 のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、 $C_{1-4}$ アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい) により置換されていてもよい)

を表す。)

(iv)  $-N(-R^1)-Q6-Q7-$

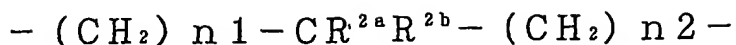
(上記式中、

$R^1$ は水素原子または $C_{1-4}$ アルキルカルボニルを表し、

Q 6 は、結合、または 5～7 員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、または $C_{1-4}$ アルキルにより置換されていてもよく、

Q 7 は、

結合、



(式中、

$n1$  および  $n2$  はそれぞれ 0～3 の整数を表し、

$n2$  が 2 または 3 である場合の  $-(\text{CH}_2)_{n2}-$  は、基中の  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  が  $-\text{CH}=\text{CH}-$  または  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  を表していてもよく、

$\text{R}^{2a}$  および  $\text{R}^{2b}$  は、同一または異なっているもよく、

水素原子、

ハロゲン原子、

$\text{C}_{1-6}$  アルキル (このアルキルは水酸基により置換されていてもよい)、

カルボキシ基、

$\text{C}_{1-4}$  アルコキシカルボニル、

シアノ基、

$-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(-\text{R}^{2c})(-\text{R}^{2d})$  ( $\text{R}^{2c}$  および  $\text{R}^{2d}$  は、同一または異なっているもよく、水素原子、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ (このアルコキシはハロゲン原子により置換されていてもよい)、シクロプロピル、またはベンジル (このフェニル部分は 1 または 2 の  $\text{C}_{1-4}$  アルコキシにより置換されていてもよい) を表す)、または

フェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジロキシにより置換されていてもよい)

を表す)、

$-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}^3-$  ( $p$  は 0～2 の整数を表し、 $\text{R}^3$  は水素原子、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、ア

ミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい）を表す）、

$-NH-(CH_2)_{q1}-CR^{4a}R^{4b}-(CH_2)_{q2}-$ （ $q1$ および $q2$ はそれぞれ0～2の整数を表し、 $R^{4a}$ および $R^{4b}$ は、それぞれ、水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたはフェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい）を表す）、

$-(C=O)-O-CR^{4a}R^{4b}-CH_2-$ （ $R^{4a}$ および $R^{4b}$ は前記で定義された内容と同義である）、

$-NH-(CH_2)_i-NH-$ （ $i$ は1～4の整数を表す）、または

$-S(=O)_j-$ （ $j$ は0、1、または2を表す）

を表す。）

(v)  $-NH-Q8-Q9-Q10-$

（上記式中、

$Q8$ は、

炭素数1～5のアルキレン、または

炭素数2～5のアルケニレン

を表し、

$Q9$ は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、または $-S(=O)_r-$ （ $r$ は0～2の整数を表



す)を表し、

Q 1 0 は、

結合、

炭素数 1～3 のアルキレン、または

炭素数 2～3 のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい) により置換されていてもよい)

を表す。)

(vi) -O-Q 1 1-Q 1 2-

(上記式中、

Q 1 1 は、結合、または 5～7 員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、または C<sub>1-4</sub>アルキルにより置換されていてもよく、

Q 1 2 は、

結合、

- (CH<sub>2</sub>)<sup>s</sup> - CHR<sup>6</sup> - (s は 0～2 の整数を表し、R<sup>6</sup> は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルオキシ (この

アルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)

—(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>—NR<sup>6</sup>—(tは0～2の整数を表し、R<sup>6</sup>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)、または

—NH—(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>—CHR<sup>7</sup>—(uは0または1の整数を表し、R<sup>7</sup>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)

を表す。)

(vii) —Q<sub>13</sub>—Q<sub>14</sub>—

(上記式中、

Q<sub>13</sub>は、結合、または5～7員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、またはC<sub>1-4</sub>アルキルにより置換されていてもよく、

Q<sub>14</sub>は、

結合、

—(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>—CHR<sup>8</sup>—(vは0～2の整数を表し、R<sup>8</sup>は水素原子、C<sub>1-4</sub>

アルキルまたはフェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい）を表す）

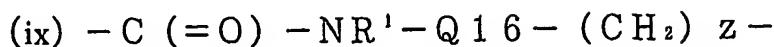
—  $(CH_2)_w - NR^9 -$  ( $w$ は0～2の整数を表し、 $R^9$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたはフェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい）を表す）、または

—  $NH - (CH_2)_x - CHR^{10} -$  ( $x$ は0または1の整数を表し、 $R^{10}$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたはフェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい）を表す）を表す。）

(viii) —  $C(=O) - Q_{15} - (CH_2)_y -$

（上記式中、 $Q_{15}$ は、5～7員の飽和または不飽和の複素環式基を表し、この

複素環式基は酸素原子、水酸基、または  $C_{1-4}$  アルキルにより置換されていてもよく、 $y$  は 0～4 の整数を表す)



(上記式中、 $R^1$  は前記で定義された内容と同義であり、 $Q16$  は、5～7 員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、または  $C_{1-4}$  アルキルにより置換されていてもよく、 $z$  は 0～4 の整数を表す)

$Z$  は、

水素原子、

ハロゲン原子、

3～7 員の飽和または不飽和の単環性の炭素環式基または複素環式基、

9～12 員の二環性の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基、または

13～15 員の三環性の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基、

(上記炭素環式基および複素環式基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$  アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$  アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$  アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$  アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシ (このフェニル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい) により置換されていてもよい)

を表す}

#### 発明の具体的説明

##### 化合物

本明細書において、基または基の一部としての「アルキル」、「アルコキシ」、「アルケニル」、「アルキレン」、および「アルケニレン」という語は、基が直鎖または分枝鎖のアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキレン、およびアル

ケニレンを意味する。

C<sub>1-4</sub>アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチルが挙げられる。

C<sub>1-4</sub>アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシが挙げられる。

本明細書において「により置換されていてもよいアルキル」とは、アルキル上の1またはそれ以上の水素原子が1またはそれ以上の置換基（同一または異なっている）により置換されていてもよいアルキルを意味する。置換基の最大数はアルキル上の置換可能な水素原子の数に依存して決定できることは当業者に明らかであろう。これらはアルキル以外の置換基を有する基についても同様である。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を意味する。

飽和または不飽和の単環性の3～7員炭素環式基の例としては、シクロプロピル、シクロベンチル、シクロヘキシル、およびフェニルが挙げられる。

飽和または不飽和の単環性の5～7員複素環は、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される1またはそれ以上の異種原子を含むことができる。

飽和または不飽和の単環性の5～7員複素環式基の例としては、ピリジル、フラニル、ピペリジル、ピリミジル、イミダゾリル、チエニル、チオフェニル、イソキサゾイル、イソチアゾイル、1, 2, 3-オキサジアゾイル、フラザニル、1, 2, 3-トリアゾイル、1, 2, 4-トリアゾイル、ピリダジル、ピロリニル、ピロニル、モルホニル、およびトリアジニルが挙げられる。

飽和または不飽和の二環性の9～12員の炭素環式基としては、ナフタレニル、ナフチル、およびインデニルが挙げられる。

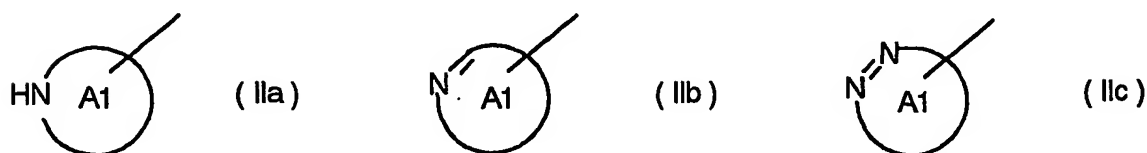
飽和または不飽和の二環性の9～12員（好ましくは9または10）の複素環式基としては、インドリル、キノリニル、キナゾリニル、1, 3-ベンゾジオキソール、イソインドリル、インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジル、ベンゾトリアゾリル、イソキノリニル、シノリニル、フトラジニル、プテレ

ジニル、ナフチリジニル、ベンゾイミダゾリニル、ベンゾチアゾリニル、ベンゾオキサゾリニル、3, 4-メチレンジオキシフェニル、およびベンゾ[6]フラニルが挙げられる。

飽和または不飽和の三環性の13～15員の炭素環式基または複素環式基としては、フルオレニル、カルバゾリル、フェノチアジニル、およびフェノキサジニルが挙げられる。

式(I)および式(Ia)において、Hetは、少なくとも1個、好ましくは1～3個、の窒素原子を含有する5～7員の単環性の飽和または不飽和の複素環式基であることができ、好ましくは異種原子として窒素原子のみ含有する複素環式基であることができる。

式(I)および式(Ia)において、Hetが表す単環性の複素環式基は、好ましくは、式(IIa)、式(IIb)、または式(IIc)を表すことができる。



(上記式中、A1は、少なくとも1個の窒素原子を含有する5～7員の単環性の飽和または不飽和の複素環式基を表す。)

式(I)および式(Ia)において、Hetが表す単環性の複素環式基は、更に好ましくは、

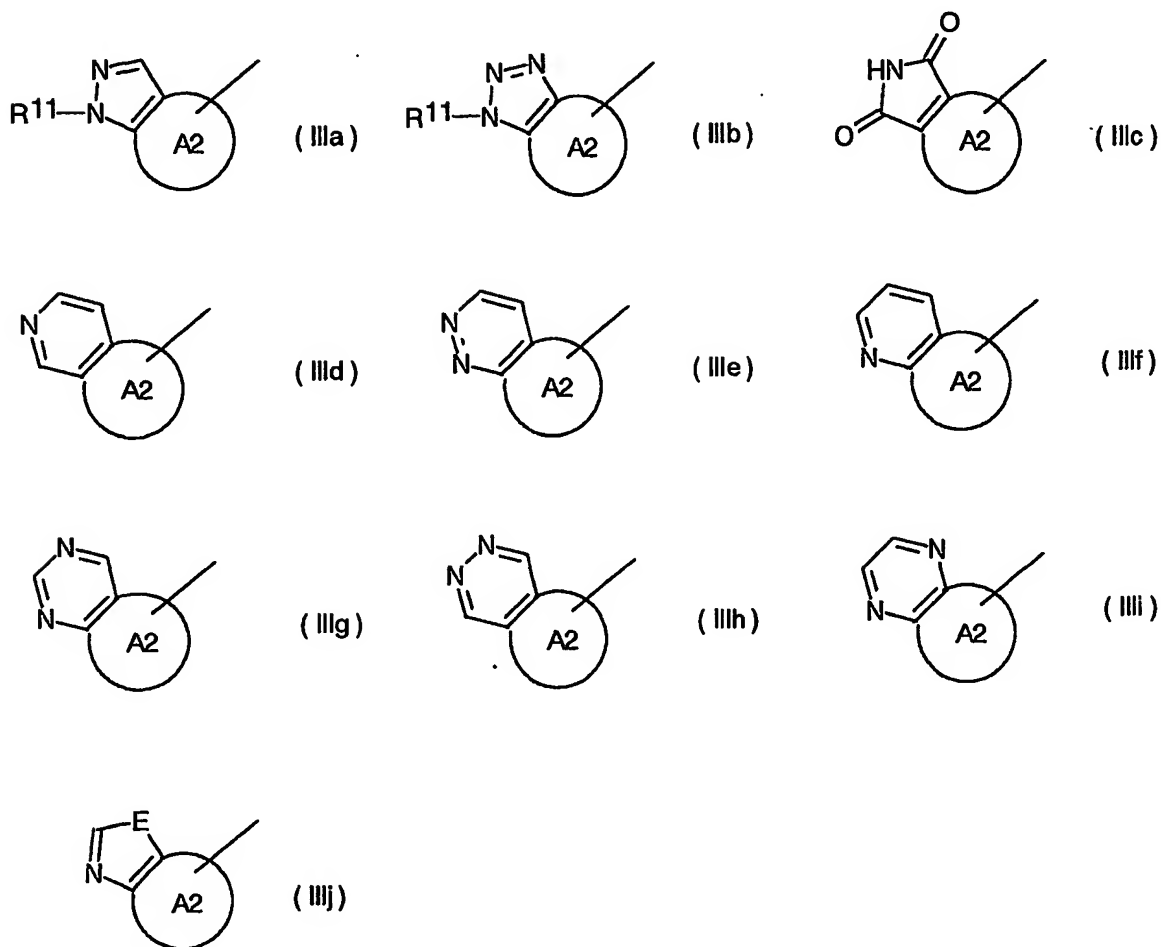
式(IIa)が表す1, 2, 3-トリアゾイル、1, 2, 4-トリアゾイル、およびピロリニル、

式(IIb)が表す、ピリジル、ピリミジル、イソキサゾイル、イソチアゾイル、フラザニル、およびトリアジニル

式(IIc)が表す1, 2, 3-オキサジアゾイルおよびピリダジニル、であることができる。

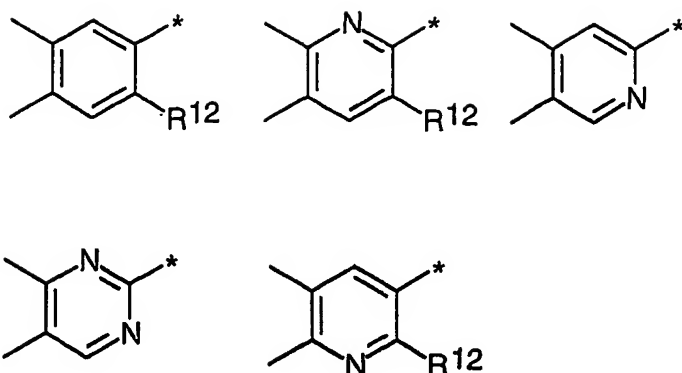
式(I)および式(Ia)において、Hetは、少なくとも1個、好ましくは1～3個、の窒素原子を含有する9～12員の二環性の飽和または不飽和の複素環式基であることができ、好ましくは異種原子として窒素原子のみ含有する複素環式基であることができる。

式 (I) および式 (I a) において、Het が表す二環性の複素環式基は、好ましくは、式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IIIc)、式 (IIId)、式 (IIIe)、式 (III f)、式 (IIIg)、式 (IIIh)、式 (IIIi)、または式 (IIIj) を表すことができる。



(A 2 は、ハロゲン原子により置換されていてもよいフェニル、あるいはハロゲン原子により置換されていてもよい 1 または 2 個の窒素原子を含有する不飽和の 6 員複素環を表し、R<sup>11</sup> は水素原子または C<sub>1-4</sub> アルキルカルボニルを表し、E は -NH-、-O-、または -S- を表す。)

A 2 部分は、好ましくは、下記からなる群から選択される基を表すことができる。



( $R^{12}$ は水素原子またはハロゲン原子を表し、\*が付された結合は基Xとの結合を表し、残りの二つの結合は複素環式基との結合を表す。)

式(I)および式(Ia)において、Hetが表す二環性の複素環式基の更に好ましい例としては、

式(IIIa)が表す1H-5-インダゾリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル、

式(IIIb)が表す1H-5-ベンゾトリアゾリル、

式(IIIc)が表す1,3-ジオキシー-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドル、6-クロロ-1,3-ジオキシー-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドル、

式(IIId)が表すイソキノリニル、

式(IIIe)が表すシノリニル、

式(IIIf)が表すキノリニル、ナフチリジニル、

式(IIIg)が表すキナゾリニル、

式(IIIh)が表すフトラジニル、

式(IIIi)が表すプテレジニル、

式(IIIj)が表すベンゾイミダゾリニル、ベンゾチアゾリニル、およびベンゾオキサゾリニルが挙げられる。

式(I)および式(Ia)において、Xが表す基(i)の好ましい例としては、Q1が、結合、炭素数1~3のアルキレン、または炭素数2または3のアルケニレン(上記アルキレンおよびアルケニレンは、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されている



てもよいフェニルにより置換されていてもよい)を表す場合が挙げられる。

式(I)および式(Ia)において、Xが表す基(ii)の好ましい例としては、Q2が、結合、炭素数1~3のアルキレン、または炭素数2または3のアルケニレン(上記アルキレンおよびアルケニレンは、C<sub>1-4</sub>アルキルまたは置換されていてもよいフェニルにより置換されていてもよい)を表す。)を表す場合が挙げられる。

式(I)および式(Ia)において、Xが表す基(iii)の好ましい例としては、Q3が、炭素数1または2のアルキレン、または炭素数2のアルケニレンを表し、Q4が、-O-、-NH-、または-S(=O)<sub>m</sub>- (mは0~2の整数を表す)を表し、Q5が、結合、炭素数1または2のアルキレン、または炭素数2のアルケニレン(Q5が表すアルキレンおよびアルケニレンは、C<sub>1-4</sub>アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す。)を表す場合が挙げられる。

式(I)および式(Ia)において、Xが表す基(iv)の好ましい例としては、R<sup>1</sup>が水素原子またはC<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルを表し、Q6が、結合、5~7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7が、結合、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>-(n1は0または1の整数を表し、n2は0であり、R<sup>2a</sup>は水素原子を表し、R<sup>2b</sup>は、水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキル、または置換されていてもよいフェニルを表す)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>3</sup>-(pは0または1の整数を表し、R<sup>3</sup>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、または-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q1</sub>-CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q2</sub>-(q1は0または1であり、q2は0であり、R<sup>4a</sup>は水素原子を表し、R<sup>4b</sup>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)を表す場合、および

R<sup>1</sup>が水素原子またはC<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルを表し、Q6が、結合、5~7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7が、結合、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>-(式中、n1およびn2はそれぞれ0~3の整数を表し、R<sup>2a</sup>は水素原子を表し、R<sup>2b</sup>は

水素原子、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、カルボキシル基、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、シアノ基、 $-(C=O)-N(-R^{2c})(-R^{2d})$  ( $R^{2c}$ および $R^{2d}$ は、同一または異なってもよく、水素原子、置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ、シクロプロピル、または置換されていてもよいベンジルを表す)、または置換されていてもよいフェニルを表す)、 $-(CH_2)_p-NR^3-$  ( $p$ は0または1の整数を表し、 $R^3$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、 $-NH-(CH_2)_{q1}-CR^{4a}R^{4b}-(CH_2)_{q2}-$  ( $q1$ および $q2$ はそれぞれ0~2の整数を表し、 $R^{4a}$ は水素原子を表し、 $R^{4b}$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、 $-(C=O)-O-CR^{4a}R^{4b}-CH_2-$  ( $R^{4a}$ は水素原子を表し、 $R^{4b}$ は水素原子、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、または置換されていてもよいフェニルを表す)、 $-NH-(CH_2)_i-NH-$  ( $i$ は1~4の整数を表す)、または $-S(=O)_j-$  ( $j$ は0、1、または2を表す)を表す)を表す場合が挙げられる。

式(I)および式(Ia)において、Xが表す基(iv)の更に好ましい例としては、

$R^1$ が水素原子を表し、Q6が、酸素原子により置換されていてもよい5~7員の飽和炭素環式基を表し、Q7が、 $-(CH_2)_p-NR^3-$  ( $p$ は0または1の整数を表し、 $R^3$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、または $-NH-(CH_2)_{q1}-CR^{4a}R^{4b}-(CH_2)_{q2}-$  ( $q1$ は0または1であり、 $q2$ は0であり、 $R^{4a}$ は水素原子であり、 $R^{4b}$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)を表す場合、

$R^1$ が水素原子を表し、Q6が、酸素原子により置換されていてもよい1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、Q7が、 $-(CH_2)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH_2)_{n2}-$  ( $n1$ は0または1の整数を表し、 $n2$ は0であり、 $R^{2a}$ は水素原子を表し、 $R^{2b}$ は、水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル、または置換されていてもよいフェニルを表す)を表す場合、

$R^1$ が水素原子を表し、Q6が、5~7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素

原子を含有する 5～7 員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q 7 が、 $-(CH_2)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH_2)_{n2}-$  ( $n1$  および  $n2$  が同一または異なっているとしてもよく 0～3 の整数を表し、 $R^{2a}$  が水素原子を表し、 $R^{2b}$  が水素原子または置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキルを表す) を表す場合、

$R^1$  が水素原子を表し、Q 6 が、5～7 員の飽和炭素環式基、または 1 個の窒素原子を含有する 5～7 員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q 7 が、 $-(CH_2)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH_2)_{n2}-$  ( $n1$  および  $n2$  が 0 であり、 $R^{2a}$  が水素原子を表し、 $R^{2b}$  が置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、カルボキシ基、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル、シアノ基、 $-(C=O)-N(-R^{2c})(-R^{2d})$  ( $R^{2c}$  および  $R^{2d}$  は式 (I) で定義された内容と同義である)、または置換されていてもよいフェニルを表す) を表す場合、

$R^1$  が水素原子を表し、Q 6 が、5～7 員の飽和炭素環式基、または 1 個の窒素原子を含有する 5～7 員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q 7 が、 $-(CH_2)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH_2)_{n2}-$  ( $n1$  が 0～3 の整数を表し、 $n2$  が 0 であり、 $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  がハロゲン原子を表す) を表す場合、

$R^1$  が水素原子を表し、Q 6 が、5～7 員の飽和炭素環式基、または 1 個の窒素原子を含有する 5～7 員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q 7 が、 $-NH-(CH_2)_{q1}-CR^{4a}R^{4b}-(CH_2)_{q2}-$  ( $q1$  および  $q2$  はそれぞれ 0～2 の整数を表し、 $R^{4a}$  は水素原子を表し、 $R^{4b}$  は水素原子、 $C_{1-4}$  アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す) を表す場合、および

$R^1$  が水素原子を表し、Q 6 が結合を表し、Q 7 が結合を表す場合が挙げられる。

式 (I) および式 (Ia) において、X が表す基 (v) の好ましい例としては、Q 8 が、炭素数 1～3 のアルキレンまたは炭素数 2 または 3 のアルケニレンを表し、Q 9 が、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、または  $-S(=O)_r-$  ( $r$  は 0～2 の整数を

表す)を表し、Q 1 0が、結合、炭素数1または2のアルキレンまたは炭素数2のアルケニレン (Q 1 0が表すアルキレンおよびアルケニレンは、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルにより置換されていてもよい)を表す。)を表す場合が挙げられる。

式 (I) および式 (I a) において、Xが表す基 (vi) の好ましい例としては、Q 1 1が、結合、酸素原子により置換されていてもよい5～7員の飽和炭素環式基または1個の窒素原子を含有する5～7員の飽和複素環式基を表し、Q 1 2が、結合、 $-(CH_2)_s-CHR^5-$  ( $s$ は0または1の整数を表し、 $R^5$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、 $-(CH_2)_t-NR^6-$  ( $t$ は0または1の整数を表し、 $R^6$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、または $-NH-(CH_2)_u-CHR^7-$  ( $u$ は0または1の整数を表し、 $R^7$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)を表す場合が挙げられる。

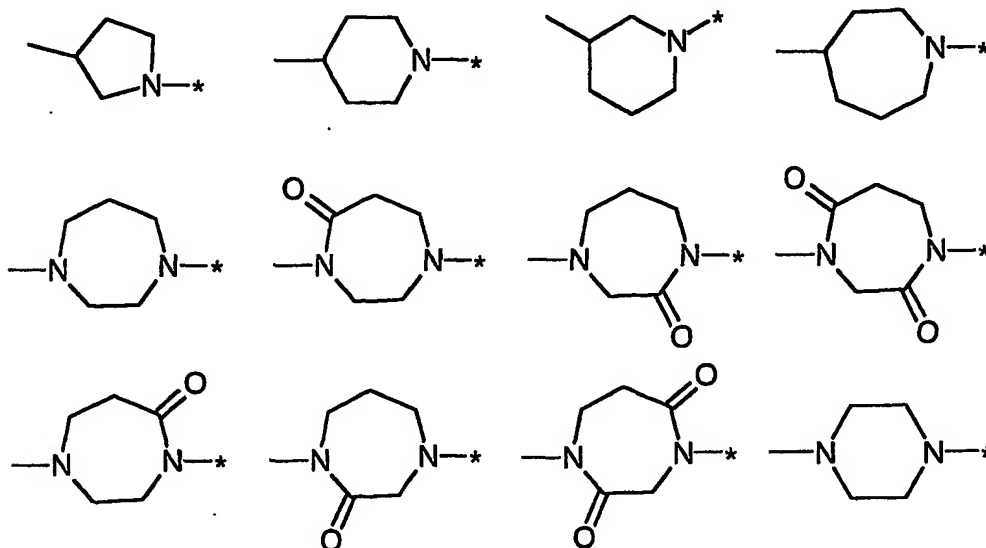
式 (I) および式 (I a) において、Xが表す基 (vii) の好ましい例としては、Q 1 3が、結合、酸素原子により置換されていてもよい飽和炭素環式基または1個の窒素原子を含有する5～7員の飽和複素環式基を表し、Q 1 4が、結合、 $-(CH_2)_v-CHR^8-$  ( $v$ は0または1の整数を表し、 $R^8$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、 $-(CH_2)_w-NR^9-$  ( $w$ は0または1の整数を表し、 $R^9$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、または $-NH-(CH_2)_x-CHR^{10}-$  ( $x$ は0または1の整数を表し、 $R^{10}$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)を表す場合が挙げられる。

式 (I) および式 (I a) において、Xが表す基 (viii) の好ましい例としては、Q 1 5が、酸素原子により置換されていてもよい2個の窒素原子を含有する5～7員の飽和複素環式基 (更に好ましくはピペラジン環またはホモピペラジン環)を表し、 $y$ が1または2を表す場合が挙げられる。

式 (I) および式 (I a) において、Xが表す基 (ix) の好ましい例としては、Q 1 6が、酸素原子により置換されていてもよい5～7員の飽和炭素環式基または1個の窒素原子を含有する5～7員の飽和複素環式基を表し、 $z$ が1または2

を表す場合が挙げられる。

式 (I) および式 (I a) において、基 (iv) の Q 6、基 (vi) の Q 1 1、基 (vii) の Q 1 3、式 (viii) の Q 1 5、および式 (ix) の Q 1 6 が表す「5～7 員の飽和複素環式基」は、好ましくは、下記のいずれかの基を表すことができる。



上記基を基 (iv) の Q 6 が表す場合、\* が付された結合は Q 7 との結合を表し、\* が付されていない結合は基  $-N(-R^1)-$  との結合を表し、

上記基を基 (vi) の Q 1 1 が表す場合、\* が付された結合は Q 1 2 との結合を表し、\* が付されていない結合は基  $-O-$  との結合を表し、

上記基を基 (vii) の Q 1 3 が表す場合、\* が付された結合は Q 1 4 との結合を表し、\* が付されていない結合は基 H e t との結合を表す。

上記基を基 (viii) の Q 1 5 が表す場合、\* が付された結合は  $-(CH_2)_y-$  との結合を表し、\* が付されていない結合は  $-C(=O)-$  との結合を表す。

上記基を基 (ix) の Q 1 6 が表す場合、\* が付された結合は  $-(CH_2)_z-$  との結合を表し、\* が付されていない結合は  $-N(-R^1)-$  との結合を表す。

式 (I) および式 (I a) において、Z が表す 5～7 員の単環性の飽和または不飽和の炭素環式基は、好ましくは、フェニル、シクロヘキシル、ノルピラニル、またはノルボルナニルであることができる。

式 (I) および式 (I a) において、Z が表すフェニルは、2 位および 6 位、3 位および 4 位、あるいは 2 位、4 位、および 6 位が置換されているのが好まし

い。

式 (I) および式 (I a) において、Z が表す 5 ～ 7 員の飽和または不飽和の単環性の炭素環式基または複素環式基は、好ましくは、1 個の窒素原子および／または 1 個の酸素原子を含有する 5 ～ 7 員の飽和または不飽和の複素環式基であることができ、更に好ましくは、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ピロリジニル、ピロニル、イソキサゾイル、モルホニル、またはイミダゾリルであることができる。

式 (I) および式 (I a) において、Z が表す 5 ～ 7 員の飽和または不飽和の単環性の炭素環式基または複素環式基は、好ましくは、2 個の窒素原子を含有する 5 ～ 7 員の飽和または不飽和の複素環式基であることができ、更に好ましくは、イミダゾリルであることができる。

式 (I) および式 (I a) において、Z が表す 5 ～ 7 員の飽和または不飽和の単環性の炭素環式基または複素環式基は、好ましくは、1 個の硫黄原子を含有する 5 ～ 7 員の飽和または不飽和の複素環式基であることができ、更に好ましくは、チエニルであることができる。

式 (I) および式 (I a) において、Z が表す 9 ～ 12 員の二環性の飽和または不飽和の炭素環式基は、好ましくは、9 ～ 10 員の二環性の不飽和の炭素環式基であることができ、更に好ましくは、ナフチル、ナフタレニル、またはインデニルであることができる。

式 (I) および式 (I a) において、Z が表す 9 ～ 12 員の二環性の飽和または不飽和の複素環式基は、好ましくは、1 個の窒素原子および／または 1 または 2 個の酸素原子を含有する 9 ～ 10 員の不飽和の二環性複素環式基であることができ、更に好ましくは、インドリル、1, 3-ベンゾジオキサール、キノリル、ギナゾリル、イソキノリル、3, 4-メチレンジオキシフェニル、ベンゾ[6]フラニル、シノリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、またはフトラジニルであることができる。

式 (I) および式 (I a) において、Z が表す 13 ～ 15 員の三環性の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基は、好ましくは、フルオレニル、フェノチアジニル、カルバゾリル、またはフェノキサジニルであることができる。

本発明による式 (I) の化合物および式 (I a) の化合物の好ましい例としては、

(1)

H e t が式 (IIa)、式 (IIb)、または式 (IIc) の単環性の複素環式基を表すか、あるいはH e t が式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IIIc)、式 (IIId)、式 (IIIe)、式 (IIIf)、式 (IIIg)、式 (IIIh)、式 (IIIi)、または式 (IIIj) の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1,3-ジオキシー-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1,3-ジオキシー-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基 (i) (式中、Q 1 が、結合、炭素数1~3のアルキレン、または炭素数2または3のアルケニレン (上記アルキレンおよびアルケニレンは、C<sub>1-4</sub>アルキルまたは置換されていてもよいフェニルにより置換されていてもよい) を表す) を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1,3-ベンゾジオキサール、フルオレニル、またはカルバゾリル (これらの基は置換されていてもよい) を表す化合物、

(2)

H e t が式 (IIa)、式 (IIb)、または式 (IIc) の単環性の複素環式基を表すか、あるいはH e t が式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IIIc)、式 (IIId)、式 (IIIe)、式 (IIIf)、式 (IIIg)、式 (IIIh)、式 (IIIi)、または式 (IIIj) の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1,3-ジオキシー-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1,3-ジオキシー-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基 (ii) (式中、Q 2 は、結合、炭素数1~3のアルキレン、または炭素

数2または3のアルケニレン（上記アルキレンおよびアルケニレンは、C<sub>1-4</sub>アルキルまたは置換されていてもよいフェニルにより置換されていてもよい）を表す。）を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1,3-ベンゾジオキサール、フルオレニル、またはカルバゾリル（これらの基は置換されていてもよい）を表す化合物、

(3)

H e t が式 (IIa)、式 (IIb)、または式 (IIc) の単環性の複素環式基を表すか、あるいはH e t が式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IIIc)、式 (IIId)、式 (IIIe)、式 (IIIf)、式 (IIIg)、式 (IIIh)、式 (IIIi)、または式 (IIIj) の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1,3-ジオキシ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1,3-ジオキシ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基 (iii)（式中、Q<sub>3</sub>は、炭素数1または2のアルキレン、または炭素数2のアルケニレンを表し、Q<sub>4</sub>は、-O-、-NH-、または-S(=O)<sub>m</sub>-（mは0~2の整数を表す）を表し、Q<sub>5</sub>は、結合、炭素数1または2のアルキレン、または炭素数2のアルケニレン（Q<sub>5</sub>が表すアルキレンおよびアルケニレンは、C<sub>1-4</sub>アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す。）を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1,3-ベンゾジオキサール、フルオレニル、またはカルバゾリル（これらの基は置換されていてもよい）を表す化合物、

(4)

H e t が式 (IIa)、式 (IIb)、または式 (IIc) の単環性の複素環式基を表すか、あるいはH e t が式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IIIc)、式 (IIId)、式 (IIIe)、式 (IIIf)、式 (IIIg)、式 (IIIh)、式 (IIIi)、または式 (IIIj) の二環性



の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1,3-ジオキシー-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1,3-ジオキシー-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基(iv) (式中、 $R^1$ が水素原子または $C_{1-4}$ アルキルカルボニルを表し、Q6が、結合、5~7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7が、結合、 $-(CH_2)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH_2)_{n2}-$  ( $n1$ は0または1の整数を表し、 $n2$ は0であり、 $R^{2a}$ は水素原子を表し、 $R^{2b}$ は、水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル、または置換されていてもよいフェニルを表す)、 $-(CH_2)_p-NR^3-$  ( $p$ は0または1の整数を表し、 $R^3$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、または $-NH-(CH_2)_{q1}-CR^{4a}R^{4b}-(CH_2)_{q2}-$  ( $q1$ は0または1であり、 $q2$ は0であり、 $R^{4a}$ は水素原子を表し、 $R^{4b}$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)を表す)を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1,3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル (これらの基は置換されていてもよい) を表す化合物、

(4')

H e t が式 (IIa)、式 (IIb)、または式 (IIc) の単環性の複素環式基を表すか、あるいはH e t が式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IIIc)、式 (IIId)、式 (IIIe)、式 (IIIf)、式 (IIIg)、式 (IIIh)、式 (IIIi)、または式 (IIIj) の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1,3-ジオキシー-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1,3-ジオキシー-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基(iv) (式中、 $R^1$ が水素原子または $C_{1-4}$ アルキルカルボニルを表し、Q6が、結合、5～7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5～7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7が、結合、 $-(CH_2)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH_2)_{n2}-$  (式中、 $n1$ および $n2$ はそれぞれ0～3の整数を表し、 $R^{2a}$ は水素原子を表し、 $R^{2b}$ は水素原子、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、カルボキシ基、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、シアノ基、 $-(C=O)-N(-R^{2c})(-R^{2d})$  ( $R^{2c}$ および $R^{2d}$ は、同一または異なってもよく、水素原子、置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ、シクロプロピル、または置換されていてもよいペンジルを表す)、または置換されていてもよいフェニルを表す)、 $-(CH_2)_p-NR^3-$  ( $p$ は0または1の整数を表し、 $R^3$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、 $-NH-(CH_2)_{q1}-CR^{4a}R^{4b}-(CH_2)_{q2}-$  ( $q1$ および $q2$ はそれぞれ0～2の整数を表し、 $R^{4a}$ は水素原子を表し、 $R^{4b}$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、 $-(C=O)-O-CR^{4a}R^{4b}-CH_2-$  ( $R^{4a}$ は水素原子を表し、 $R^{4b}$ は水素原子、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、または置換されていてもよいフェニルを表す)、 $-NH-(CH_2)_i-NH-$  ( $i$ は1～4の整数を表す)、または $-S(=O)_j-$  ( $j$ は0、1、または2を表す)を表す)を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1,3-ペンソジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル(これらの基は置換されていてもよい)を表す化合物、

(5)

H e tが式(IIa)、式(IIb)、または式(IIc)の単環性の複素環式基を表すか、あるいはH e tが式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IIIe)、式(IIIf)、式(IIIg)、式(IIIh)、式(IIIi)、または式(IIIj)の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1,3-ジオキシ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-

1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基(v) (式中、Q8は、炭素数1~3のアルキレンまたは炭素数2または3のアルケニレンを表し、Q9は、-O-、-NH-、または-S(=O)- (rは0~2の整数を表す) を表し、Q10は、結合、炭素数1または2のアルキレンまたは炭素数2のアルケニレン(Q10が表すアルキレンおよびアルケニレンは、C<sub>1-4</sub>アルキルまたは置換されていてもよいフェニルにより置換されていてもよい) を表す。) を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキサール、フルオレニル、またはカルバゾリル(これらの基は置換されていてもよい) を表す化合物、

(6)

Hetが式(IIa)、式(IIb)、または式(IIc)の単環性の複素環式基を表すか、あるいはHetが式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IIIe)、式(IIIf)、式(IIIg)、式(IIIh)、式(IIIi)、または式(IIIj)の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基(vi) (式中、Q11は、結合、酸素原子により置換されていてもよい5~7員の飽和炭素環式基または1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、Q12は、結合、-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-CHR<sup>6</sup>- (sは0または1の整数を表し、R<sup>6</sup>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-NR<sup>6</sup>- (tは0または1の整数を表し、R<sup>6</sup>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、または-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-CHR<sup>7</sup>- (uは0または1の整数を表し、R<sup>7</sup>は水素原子、C

$C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)を表す)を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1,3-ベンゾジオキサール、フルオレニル、またはカルバゾリル(これらの基は置換されていてもよい)を表す化合物、

(7)

H e t が式 (IIa)、式 (IIb)、または式 (IIc) の単環性の複素環式基を表すか、あるいはH e t が式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IIIc)、式 (IIId)、式 (IIIe)、式 (IIIf)、式 (IIIg)、式 (IIIh)、式 (IIIi)、または式 (IIIj) の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1,3-ジオキシ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1,3-ジオキシ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基 (vii) (式中、Q 1 3は、結合、酸素原子により置換されていてもよい5~7員の飽和炭素環式基または1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、Q 1 4は、結合、 $-(CH_2)_v-CHR^8-$  (vは0または1の整数を表し、 $R^8$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、 $-(CH_2)_w-NR^9-$  (wは0または1の整数を表し、 $R^9$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、または $-NH-(CH_2)_x-CHR^{10}-$  (xは0または1の整数を表し、 $R^{10}$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)を表す。)を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1,3-ベンゾジオキサール、フルオレニル、またはカルバゾリル(これらの基は置換されていてもよい)を表す化合物、

(8)

H e t が式 (IIa)、式 (IIb)、または式 (IIc) の単環性の複素環式基を表すか、あるいはH e t が式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IIIc)、式 (IIId)、式 (III

e)、式 (III<sub>f</sub>)、式 (III<sub>g</sub>)、式 (III<sub>h</sub>)、式 (III<sub>i</sub>)、または式 (III<sub>j</sub>) の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基 (viii) (式中、Q 15が、酸素原子により置換されていてもよい2個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基 (更に好ましくはピペラジン環またはホモピペラジン環) を表し、yが1または2を表す) を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキサール、フルオレニル、またはカルバゾリル (これらの基は置換されていてもよい) を表す化合物、

(9)

H e t が式 (II<sub>a</sub>)、式 (II<sub>b</sub>)、または式 (II<sub>c</sub>) の単環性の複素環式基を表すか、あるいはH e t が式 (III<sub>a</sub>)、式 (III<sub>b</sub>)、式 (III<sub>c</sub>)、式 (III<sub>d</sub>)、式 (III<sub>e</sub>)、式 (III<sub>f</sub>)、式 (III<sub>g</sub>)、式 (III<sub>h</sub>)、式 (III<sub>i</sub>)、または式 (III<sub>j</sub>) の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基 (ix) (式中、Q 16が、酸素原子により置換されていてもよい5~7員の飽和炭素環式基または1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、zが1または2を表す) を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキサール、フルオレニル、またはカルバゾリル (これらの基は置換されていてもよい) を表す化合物

が挙げられる。

本発明による式 (I) の化合物および式 (I a) の化合物の好ましい例としては、また、

(10)

H e t が式 (IIa)、式 (IIb)、または式 (IIc) の単環性の複素環式基を表すか、あるいは H e t が式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IIIc)、式 (IIId)、式 (IIIe)、式 (IIIf)、式 (IIIg)、式 (IIIh)、式 (IIIi)、または式 (IIIj) の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1,3-ジオキシ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1,3-ジオキシ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基 (iv) (式中、 $R^1$ が水素原子を表し、Q6が、酸素原子により置換されていてもよい5~7員の飽和炭素環式基を表し、Q7が、 $-(CH_2)_p-NR^3-$  ( $p$ は0または1の整数を表し、 $R^3$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、または $-NH-(CH_2)_{q1}-CR^{4a}R^{4b}-(CH_2)_{q2}-$  ( $q1$ は0または1であり、 $q2$ は0であり、 $R^{4a}$ は水素原子であり、 $R^{4b}$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)を表す)を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1,3-ベンゾジオキサール、フルオレニル、またはカルバゾリル (これらの基は置換されていてもよい) を表す化合物、

(11)

H e t が式 (IIa)、式 (IIb)、または式 (IIc) の単環性の複素環式基を表すか、あるいは H e t が式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IIIc)、式 (IIId)、式 (IIIe)、式 (IIIf)、式 (IIIg)、式 (IIIh)、式 (IIIi)、または式 (IIIj) の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1,3-ジオキシ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-

1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基(iv) (式中、 $R^1$ が水素原子を表し、Q6が、酸素原子により置換されていてもよい1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、Q7が、 $-(CH_2)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH_2)_{n2}-$  ( $n1$ は0または1の整数を表し、 $n2$ は0であり、 $R^{2a}$ は水素原子を表し、 $R^{2b}$ は、水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル、または置換されていてもよいフェニルを表す)を表す)を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキサール、フルオレニル、またはカルバゾリル (これらの基は置換されていてもよい) を表す化合物、

(12)

Hetが式(IIa)、式(IIb)、または式(IIc)の単環性の複素環式基を表すか、あるいはHetが式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IIIe)、式(IIIf)、式(IIIg)、式(IIIh)、式(IIIi)、または式(IIIj)の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基(iv) (式中、 $R^1$ が水素原子を表し、Q6が、5~7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7が、 $-(CH_2)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH_2)_{n2}-$  ( $n1$ および $n2$ が同一または異なってもよく0~3の整数を表し、 $R^{2a}$ が水素原子を表し、 $R^{2b}$ が水素原子または置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキルを表す)を表す)を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、イン

ドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキサール、フルオレニル、またはカルバゾリル（これらの基は置換されていてもよい）を表す化合物、

(13)

H e t が式 (IIa)、式 (IIb)、または式 (IIc) の単環性の複素環式基を表すか、あるいは H e t が式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IIIc)、式 (IIId)、式 (IIIe)、式 (IIIf)、式 (IIIg)、式 (IIIh)、式 (IIIi)、または式 (IIIj) の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

X が基 (iv) (式中、 $R^1$  が水素原子を表し、Q 6 が、5~7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q 7 が、 $-(CH_2)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH_2)_{n2}-$  ( $n1$  および  $n2$  が0であり、 $R^{2a}$  が水素原子を表し、 $R^{2b}$  が置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、カルボキシ基、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル、シアノ基、 $-(C=O)-N(-R^{2c})(-R^{2d})$  ( $R^{2c}$  および  $R^{2d}$  は式 (I) で定義された内容と同義である)、または置換されていてもよいフェニルを表す) を表す) を表し、

Z が、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキサール、フルオレニル、またはカルバゾリル（これらの基は置換されていてもよい）を表す化合物、

(14)

H e t が式 (IIa)、式 (IIb)、または式 (IIc) の単環性の複素環式基を表すか、あるいは H e t が式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IIIc)、式 (IIId)、式 (IIIe)、式 (IIIf)、式 (IIIg)、式 (IIIh)、式 (IIIi)、または式 (IIIj) の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-



1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基(iv) (式中、 $R^1$ が水素原子を表し、Q6が、5～7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5～7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7が、 $-(CH_2)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH_2)_{n2}-$  ( $n1$ が0～3の整数を表し、 $n2$ が0であり、 $R^{2a}$ および $R^{2b}$ がハロゲン原子を表す)を表す)を表し、

Zが、ハロゲン原子を表す化合物、

(15)

Hetが式(IIa)、式(IIb)、または式(IIc)の単環性の複素環式基を表すか、あるいはHetが式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IIIe)、式(IIIf)、式(IIIg)、式(IIIh)、式(IIIi)、または式(IIIj)の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

Xが基(iv) (式中、 $R^1$ が水素原子を表し、Q6が、5～7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5～7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7が、 $-NH-(CH_2)_{q1}-CR^{4a}R^{4b}-(CH_2)_{q2}-$  ( $q1$ および $q2$ はそれぞれ0～2の整数を表し、 $R^{4a}$ は水素原子を表し、 $R^{4b}$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)を表す)を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキサール、フルオレニル、またはカルバゾリル (これらの基は置換されていてもよい) を表す化合物、

(16)

H e t が式 (IIa)、式 (IIb)、または式 (IIc) の単環性の複素環式基を表すか、あるいは H e t が式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IIIc)、式 (IIId)、式 (IIIe)、式 (III f)、式 (IIIg)、式 (IIIh)、式 (IIIi)、または式 (IIIj) の二環性の複素環式基を表し、好ましくは、4-ピリジル、1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-5-イソインドリル、1 H-5-インダゾリル、6-クロロ-1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-5-イソインドリル、1-アセチル-1 H-5-インダゾリル、1 H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1 H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルであり、

X が基 (iv) (式中、R<sup>1</sup>が水素原子を表し、Q 6 が結合を表し、Q 7 が結合を表す) を表し、

Z が、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキサール、フルオレニル、またはカルバゾリル (これらの基は置換されていてもよい) を表す化合物が挙げられる。

本発明による化合物の好ましい例としては、実施例 1 ~ 3 2 2 に記載された化合物が挙げられる。

本発明による化合物の特に好ましい例としては、下記の化合物が挙げられる (カッコ内の番号は実施例番号を表す) :

(20) N- [1- (4-プロモフェニル) エチル] -N' - (1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-5-イソインドリル) ウレア、

(21) N- (1-ベンジル-3-ピペリジル 1-N (1 H-5-インダゾリル) アミン、

(22) N- [1- (4-プロモベンジル) -4-ピペリジル] -N- (1 H-5-イミダゾリル) アミン、

(80) N- (2, 6-ジクロロベンジル) -N' - (4-ピリジル) ウレア、

(83) N- (2-クロロ-6-フルオロベンジル) -N' - (1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-6-イソインドリル) ウレア、

(90) N- (2, 6-ジフルオロベンジル) -N' - (1, 3-ジオキソ-2,

3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル) ウレア

(95) N-(2,6-ジフルオロベンジル)-N'-(1H-5-インダゾリル) ウレア、

(102) N-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-N'-(1H-5-インダゾリル) ウレア、

(126) N-(1-ベンジル-4-ピペリジル)-N-(1H-5-インダゾリル) アミン、

(127) N-(1-ベンジル-4-ピペリジル)-N-(1H-5-インダゾリル) アミン塩酸塩

(128) N-(1H-5-インダゾリル)-N-(4-ピペリジル) アミン、

(146) N-(1-ベンジルテトラヒドロ-1H-ピロリル)-N-(1H-5-インダゾリル) アミン、

(164) N-[1-(4-フルオロベンジル)-3-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン、

(221) メチル 2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ) ピペリジノ]-2-フェニルアセテート

(227) N1-(2-フルオロエチル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ) ピペリジノ]-2-フェニルアセトアミド

(240) N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2-メチル-1-フェニルプロピル)-3-ピペリジル] アミン

(243) N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-プロピル-1,4-シクロヘキサンジアミン

(246) N1-(2-フルオロエチル)-N4-(1H-5-インダゾリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン

(247) N1-シクロプロピル-N4-(1H-5-インダゾリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン

(248) N1-(1H-5-インダゾリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン

(259) N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-フェニルエチル-1,4-

ーシクロヘキサンジアミン

(260) N1-(5-イソキノリル)-N4-プロピル-1, 4-シクロヘキサンジアミン

(261) N1-(2-フルオロエチル)-N4-(5-イソキノリル)-1, 4-シクロヘキサンジアミン

(262) N1-シクロプロピル-N4-(5-イソキノリル)-1, 4-シクロヘキサンジアミン

(273) N-(5-イソキノリル)-N-[1-(4, 4, 4-トリフルオロプロチル)-3-ピペリジル] アミン

(281) N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2-メチルベンチル)-3-ピペリジル] アミン

(282) N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-3-ピペリジル] アミン

(286) N-(1H-5-インダゾリル)-N-(1-プロピル-4-ピペリジル) アミン

(287) N-[1-(シクロプロピルメチル)-4-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

(289) N-[1-(3-フルオロプロピル)-4-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

(290) N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-4-ピペリジル] アミン

(293) N-[1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-3-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

(294) メチル 2-(3, 4-ジフルオロベンチル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ) ピペリジノ] アセテート

(298) N-(1H-5-インダゾリル)-N-{1-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル]-3-ピペリジル} アミン

(300) N-[1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-3-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

(318) N-(5-イソキノリル)-N-(1-プロピル-4-ピペリジル)アミン

(320) N-[1-(2-エチルブチル)-4-ピペリジル]-N-(5-イソキノリル)アミン

(322) N-[1-(3-フルオロプロピル)-4-ピペリジル]-N-(5-イソキノリル)アミン。

式(I)の化合物および式(Ia)の化合物の薬学上許容されうる塩としては、酸付加塩が挙げられる。酸付加塩としては塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸、硝酸などの無機酸との塩、またはマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、酢酸、乳酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などの有機酸との塩、リジン等のアミノ酸との塩、が挙げられる。これら酸付加塩は、常法に従って、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリとの反応によって対応する遊離塩基に変換できる。さらに、4級アンモニウム塩や、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウムなどの金属塩とすることもできる。

式(I)の化合物および式(Ia)の化合物の薬学上許容されうる溶媒和物としては水和物が挙げられる。

式(I)の化合物および式(Ia)の化合物には光学異性体、そのラセミ体またはシーストランス異性体が存在しうるが、本発明による化合物はこれらすべてを包含する。これら異性体は常法により単離するか、各異性体原料を用いることによって製造することができる。

### 化合物の製造

本発明による式(I)の化合物および式(Ia)の化合物は下記のスキーム1～11に従って製造できる。

Xが基(i)の化合物はスキーム1およびスキーム2に従って製造できる。

Xが基(ii)または基(iii)の化合物はスキーム3に従って製造できる。

Xが基(iv)の化合物はスキーム4、5、6、および7に従って製造できる。

Xが基(v)の化合物はスキーム8に従って製造できる。

Xが基(vi)の化合物はスキーム9に従って製造できる。

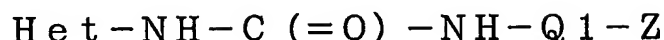
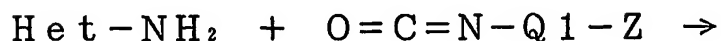
Xが基(vii)の化合物はスキーム10に従って製造できる。

Xが基(viii)の化合物はスキーム11に従って製造できる。

Xが基(ix)の化合物はスキーム11に従って製造できる。

### スキーム1

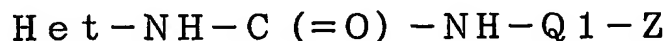
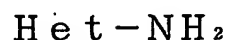
加熱



Xが基(i)の化合物は、アミン誘導体 $\text{Het}-\text{NH}_2$  ( $\text{Het}$ は前記で定義した内容と同義である)を適当な溶媒中(トルエン、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド等)において、イソシアネート誘導体 $\text{O}=\text{C}=\text{N}-\text{Q}1-\text{Z}$  ( $\text{Z}$ は前記で定義した内容と同義である)を加え、加熱することにより製造できる。適当なアニリン誘導体がない場合は、相当するニトロ体を接触還元することによってアニリン体を得ることができる。

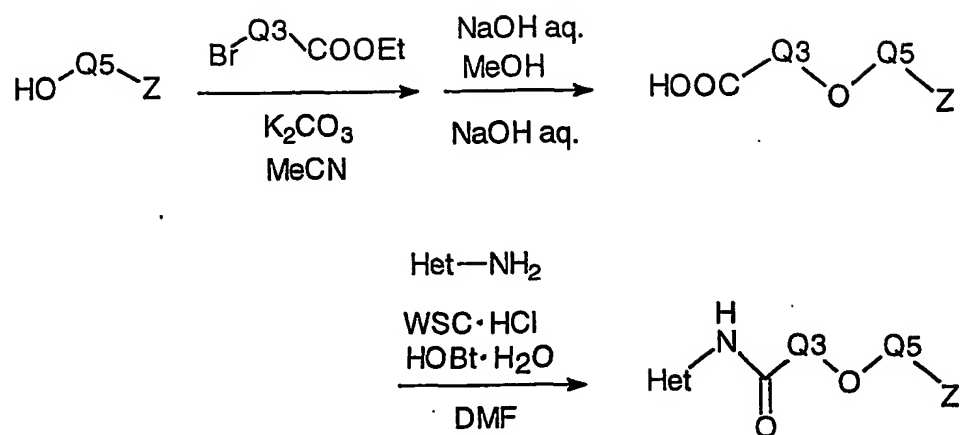
### スキーム2

転位



カルボン酸誘導体 $\text{Z}-\text{Q}1-\text{COOH}$  ( $\text{Z}$ は前記で定義した内容と同義である)を適当な溶媒(例えば、トルエン、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド)中において塩基(例えば、トリエチルアミン)の存在下、アジ化ジフェニルフォスホリルと反応させてイソシアネートを形成させる。得られたイソシアネートをアミノ誘導体 $\text{Het}-\text{NH}_2$  ( $\text{Het}$ は前記で定義した内容と同義である)と反応させることによりXが基(i)の化合物を製造できる。適当なアニリン誘導体がない場合は、相当するニトロ体を接触還元することによってアニリン体を得ることができる。

## スキーム 3

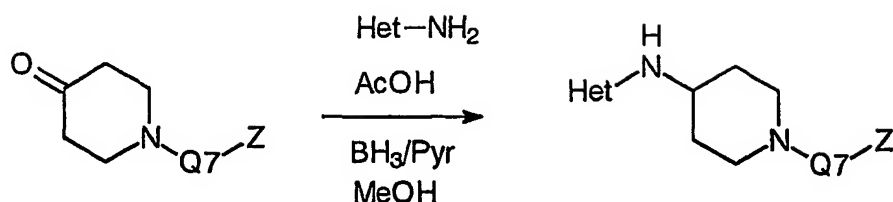


フェノール誘導体  $\text{Z}-\text{OH}$  ( $\text{Z}$  は前記で定義した内容と同義である) を塩基 (例えば、炭酸カリウム) の存在下、 $\text{Br}-\text{Q3}-\text{COOEt}$  ( $\text{Q3}$  は前記で定義した内容と同義である) (例えば、プロモ炭酸エチル) と反応させて加水分解しカルボン酸を得る。次いで、得られたカルボン酸を適当な溶媒 (例えば、 $\text{N}$ ,  $\text{N}$ -ジメチルホルムアミド) 中、縮合剤を加えた後、アミノ誘導体  $\text{Het}-\text{NH}_2$  ( $\text{Het}$  は前記で定義した内容と同義である) と反応させることにより  $\text{X}$  が式 (iii) (式中、 $\text{Q4}$  が  $-\text{O}-$  を表す) の化合物を製造できる。

$\text{Q4}$  が  $-\text{NH}-$  または  $-\text{S}(=\text{O})\text{m}-$  である化合物は、アミノ誘導体  $\text{Het}-\text{NH}_2$  ( $\text{Het}$  は前記で定義した内容と同義である) と、カルボン酸誘導体  $\text{Z}-\text{Q5}-\text{Q4}-\text{Q3}-\text{COOH}$  ( $\text{Z}$  および  $\text{Q2}$  は前記で定義した内容と同義である) とを適当な溶媒 (例えば、 $\text{N}$ ,  $\text{N}$ -ジメチルホルムアミド) 中、縮合剤の存在下反応させることにより製造できる。

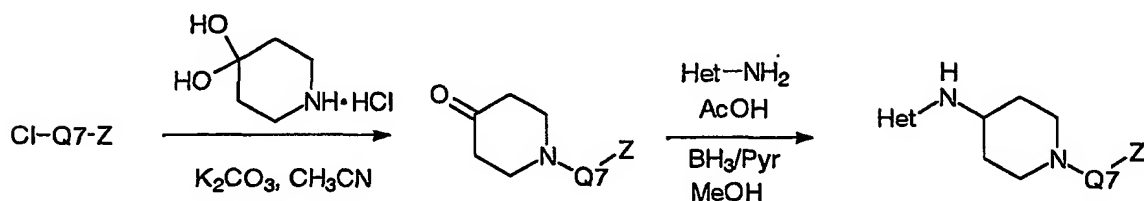
$\text{X}$  が基 (ii) の化合物は、アミノ誘導体  $\text{Het}-\text{NH}_2$  ( $\text{Het}$  は前記で定義した内容と同義である) と、カルボン酸誘導体  $\text{Z}-\text{Q2}-\text{COOH}$  ( $\text{Z}$  および  $\text{Q2}$  は前記で定義した内容と同義である) とを適当な溶媒 (例えば、 $\text{N}$ ,  $\text{N}$ -ジメチルホルムアミド) 中、縮合剤の存在下反応させることにより製造できる。

## スキーム 4



Xが基 (iv) (式中、Q 6 はピペリジンを表す) の化合物は、4-ピペリドン誘導体とアミノ誘導体  $\text{Het-NH}_2$  ( $\text{Het}$  は前記で定義した内容と同義である) (例えば、5-アミノインダゾール) とを、適当な溶媒 (例えば、メタノール) 中、酸により脱水縮合し、イミン形成後にボラン-ピリジン錯体にて還元することにより製造できる。

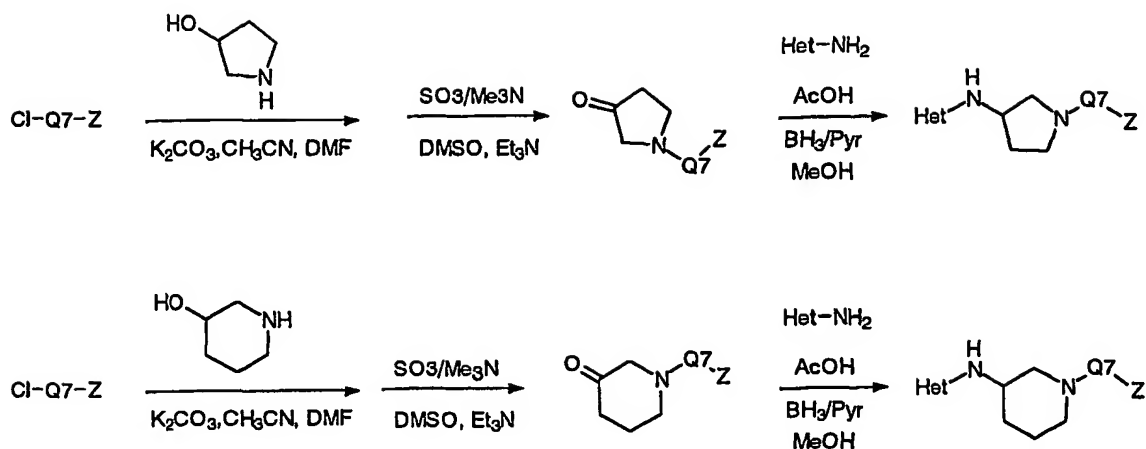
## スキーム 5



Xが基 (iv) (式中、Q 6 はピペリジンを表す) の化合物は、4-ピペリドン 1 水和物を塩基 (例えば、炭酸カリウム) の存在下、 $\text{Cl-Q7-Z}$  (Q 7 および Z は前記で定義した内容と同義である) (例えばベンジルクロライド) と反応させて N-ベンジル化し、アミノ誘導体  $\text{Het-NH}_2$  ( $\text{Het}$  は前記で定義した内容と同義である) (例えば、5-アミノインダゾール) を加え、酸にて脱水縮合し、イミン形成後にボラン-ピリジン錯体にて還元することにより製造できる。



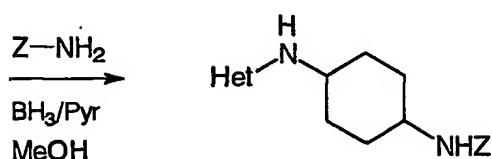
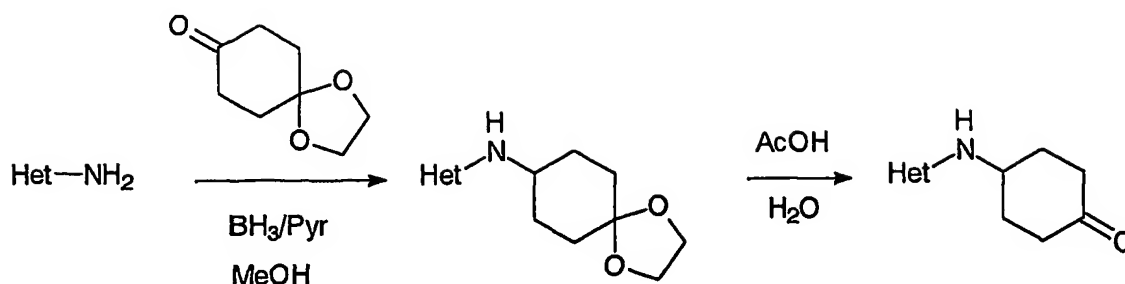
## スキーム 6



Xが基 (iv) (式中、Q 6 はピロリルを表す) の化合物は、まず、(R) - (一) - 3 - ピロリジノール塩酸塩に塩基 (例えば、炭酸カリウム) の存在下、Cl - Q 7 - Z (Q 7 および Z は前記で定義した内容と同義である) (例えばベンジルクロライド) を作用させて N - ベンジル化し、トリエチルアミンを無水ジメチルスルホキサイドに溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体を加え酸化することにより中間体を得、次いでこの中間体に対しアミノ誘導体 Het - NH<sub>2</sub> (Het は前記で定義した内容と同義である) (例えば、5 - アミノインダゾール) を作用させ、酸にて脱水縮合し、イミン形成後にボラン - ピリジン錯体にて還元することにより製造できる。

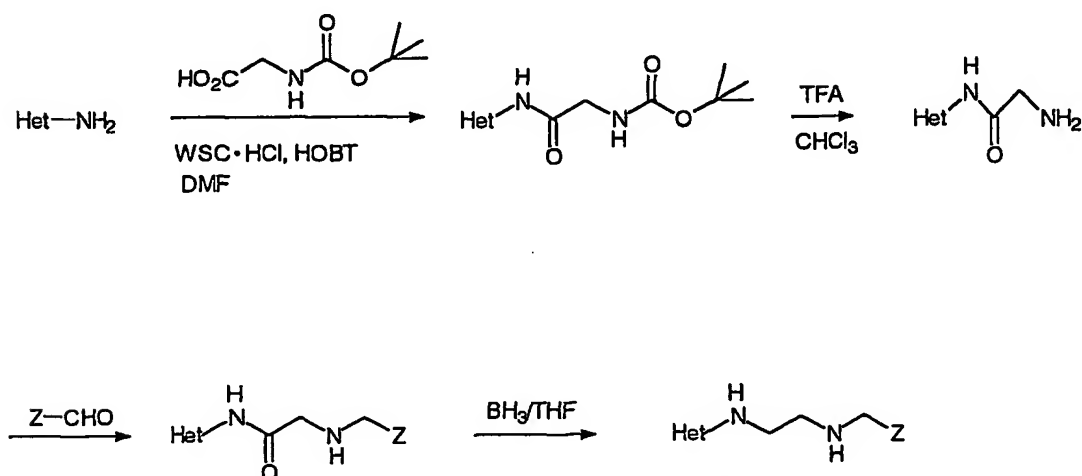
Xが基 (iv) (式中、Q 6 はピペリジルを表す) の化合物も同様にして製造できる。

## スキーム 7



Xが基 (iv) (式中、Q 6はシクロヘキシルを表す) の化合物は、1, 4-シクロヘキサジオン モノエチレンケタールと、アミノ誘導体  $\text{Het-NH}_2$  ( $\text{Het}$  は前記で定義した内容と同義である) (例えば、5-アミノインダゾール) を適当な溶媒 (例えば、メタノール) に溶かし、酢酸にて脱水縮合しイミン形成させ、室温でボラン-ピリジン錯体で還元し中間体のアミノ体を得、次いで、アミノ体を酢酸-水に溶解し、70~100℃、好ましくは約80℃で攪拌しケトン体を得、更にこのケトン体に適当なアミノ体  $\text{Z-NH}_2$  ( $\text{Z}$  は前記で定義した内容と同義である) を作用させ、酸にて脱水縮合し、イミン形成後に適当な還元剤 (例えば、ボラン-ピリジン錯体) にて還元することにより製造できる。

### スキーム 8

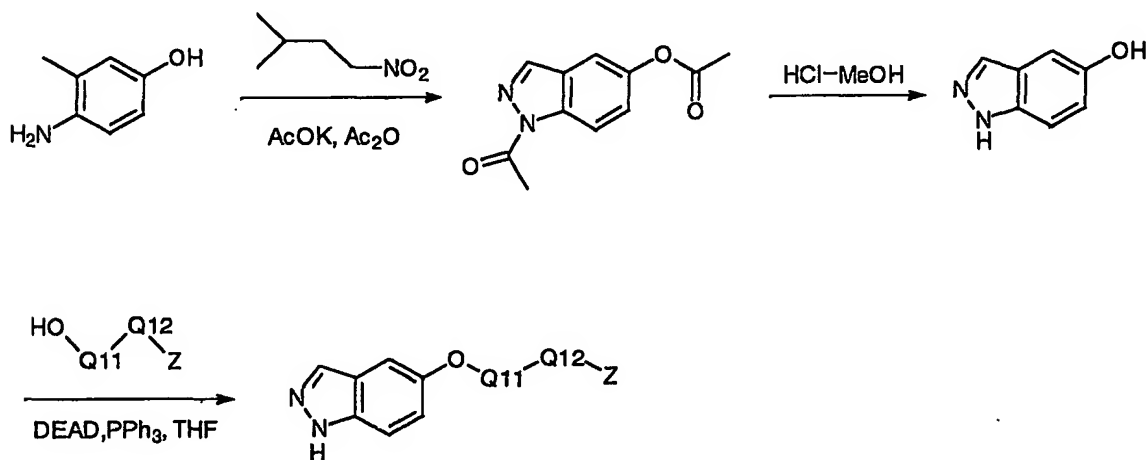


2-[ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ]酢酸と  $\text{Het-NH}_2$  ( $\text{Het}$  は

前記で定義した内容と同義である) (例えば、5-アミノインダゾール) とを、ジメチルアミノピリジンおよびジメチルホルムアミドに溶解し、0～25℃、好ましくは約0℃でN-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩および1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを加えた。反応混合物を室温で攪拌しアミド体を生成させる。

アミド体の保護基をトリフルオロ酢酸にて脱保護した後、ベンズアルデヒドを作用させ、酢酸にて脱水縮合し、イミン形成後、ソジウム トリアセトキシボロハイドライドにて還元しアミンとした後、ボラン-ピリジン錯体にてアミドを還元することによりXが基(v) (式中、Q8、Q10がメチレンを表し、Q9は-NH-を表す) の化合物を製造できる。Q8、Q10がメチレン以外を表す化合物も同様にして製造できる。

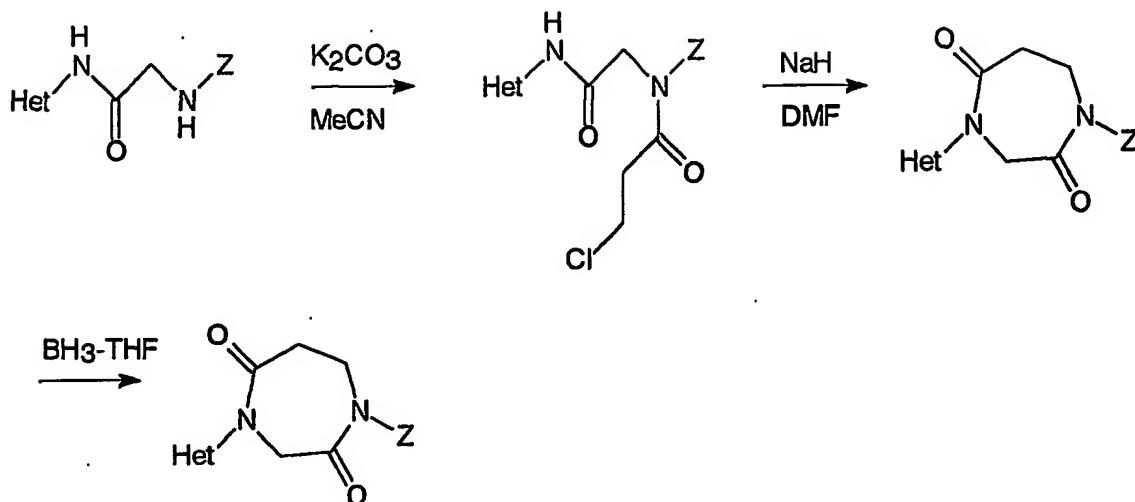
#### スキーム 9



4-アミノ-m-クレゾールを酢酸カリウム存在下、無水酢酸をクロロベンゼンにけん濁させ、70～100℃、好ましくは約80℃で硝酸イソアミルを加え攪拌し、インダゾール骨格を形成する。得られた中間体を塩酸-メタノールに溶解し、好ましくは室温で攪拌し、脱アセチル化する。

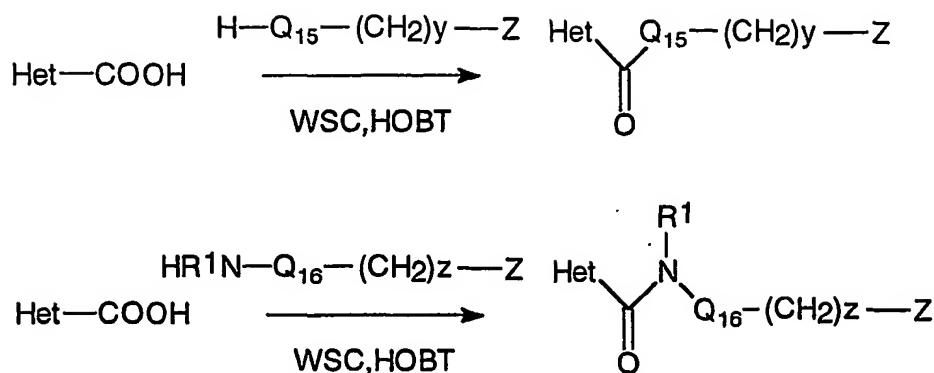
これとHO-Q11-Q12-Z (例えば、1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン) およびトリフェニルホスフィンをとetraヒドロフランに溶解し、室温でジエチルアゾジカルボキシレートを作用させXが基(vi)の化合物を製造できる。スキームに記載された化合物以外の化合物は、Het-OHとHO-Q11-Q12-Zとを同様に反応させることにより製造できる。

## スキーム 10



スキーム 8 で得られた最終生産物を適当な溶媒（例えば、アセトニトリル、N，N-ジメチルホルムアミド）中において、塩基（例えば、炭酸カリウム）の存在下、3-クロロプロピオニオロクロライドを作用させて三級アミンを精製する。得られた三級アミンを適当な溶媒（例えば、N，N-ジメチルホルムアミド）中において、塩基（例えば、水素化ナトリウム）の存在下、70～100℃、好ましくは、80℃で攪拌し、閉環体を得る。得られた閉環体をテトラヒドロフランに溶解し、氷冷下（例えば、0～25℃、好ましくは0℃）にて、ボラン-テトラヒドロフラン錯体を加え、昇温し（例えば25～80℃、好ましくは、60℃）、還元することによりXが式 (vii) である化合物を製造できる。

スキーム 1～11 において得られた化合物は、必要であれば、再結晶、クロマトグラフィー等により、反応混合物から分離、精製することができる。

スキーム 11

カルボン酸誘導体：Het-COOHと、アミン誘導体：H-Q<sub>15</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-ZまたはHR<sup>1</sup>N-Q<sub>16</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-Zとを縮合剤の存在下反応させることにより、Xが基(viii)または基(ix)の式(I)の化合物を得ることができる。

化合物の用途

式(I)および式(Ia)の化合物はRhoキナーゼ阻害活性を有する(薬理試験例1参照)。従って、式(I)および式(Ia)の化合物はRhoキナーゼにより媒介される疾患の治療に用いることができる。Rhoキナーゼにより媒介される疾患としては、高血圧症、喘息(例えば、気管支喘息)、狭心症、脳血管攣縮、末梢循環障害、切迫早産、緑内障、視野狭窄、頻尿、癌、癌の浸潤・転移、動脈硬化、網膜症、免疫応答、炎症、自己免疫疾患、脳機能障害、骨粗鬆症、細菌の感染、慢性腎不全、慢性腎炎、糖尿病性腎症、IgA腎症、血栓形成に関連する疾患、リウマチ、勃起障害および線維症が挙げられる。

本発明によれば、式(Ia)の化合物を薬学上許容される担体とともに哺乳類に投与することを含んでなる、Rhoキナーゼにより媒介される疾患の治療方法が提供される。

本発明によればまた、Rhoキナーゼにより媒介される疾患の治療用薬剤の製造のための、式(Ia)の化合物の使用が提供される。

高血圧症、喘息等

Rhoは種々の細胞膜受容体からのシグナルを受けて活性化され、活性化されたRhoはROCK/Rhoキナーゼ、更にはアクチン系を介して、平滑

筋収縮において機能していることが明らかにされている (K. Kimura et al., Science, Vol.273, No.5272, pp245-248 (1996); Kureishi et al., J. Biol. Chem., Vol.272, No.19, pp12257-60 (1997))。平滑筋収縮は高血圧症、狭心症、脳血管攣縮、喘息、末梢循環障害、切迫早産、緑内障、視野狭窄、勃起障害、頻尿等の病態に深く関与している (例えば、高血圧 : AP. Samlyo et al., Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol., Vol.134, pp209-34 (1999)、狭心症 : Shimokawa et al., Cardiovasc. Res., Vol.43, No.4, pp1029-39 (1999); Satoh, H., & Kawahara, K : Jpn. J. Pharmacol., 79 (suppl) : 211P, 1999、脳血管攣縮 : 佐藤元彦、貝淵弘三、 : 第 57 回日本脳外科学会総会抄録集 : 153, 1998; N. Ono et al., Pharmacol. Ther., Vol.82, No.2-3, pp123-31 (1991); Shimokawa et al., Cardiovasc. Res., Vol.43, No.4, pp1029-39 (1999)、勃起障害 : Andersson, K. E. & Stief, C. G. & World J. Urol. 15, 14-20 (1997))。

高血圧症に関しては、ROCK/Rhoキナーゼ阻害剤は、自然発症性高血圧ラット (SHR)、二腎性高血圧ラット、および食塩 Deoxycorticosterone acetate ラット (DOCA ラット) において降圧作用を有する (Uehata, M., Ishizaki, T. et al. : Nature, 389 : 990-994, 1997)。

また、喘息に関しては、ROCK/Rhoキナーゼ阻害剤は、摘出気管支や気管支喘息モデル動物において、気管支拡張作用および抗喘息作用を有する (WO 93/05021、WO 95/28387)。また、Rhoキナーゼ阻害剤は、気管支喘息モデルにおいて、アセチルコリン吸入による気管支抵抗上昇を用量依存的に抑制し、in vitro においてヒト末梢血好酸球における PAF による chemotaxis を濃度依存的に抑制する (飯塚邦彦 : アレルギー, 47 : 943, 1998, 飯塚邦彦、吉井明弘 : 日本呼吸器学雑誌, 37 : 196, 1999)。また、Rhoキナーゼは白血球の遊走にも関与している。

勃起障害に関しては、ROCK/Rhoキナーゼ阻害剤は、in vitro においてラット陰茎海綿体の弛緩作用を有し、in vitro においてラット陰茎海綿体圧の上昇作用を有する (Kanchan Chitaley et al., Nature Medicine, Vol.7, No.1, 119-122 (2001))。

実際、本発明の式 (I) および式 (Ia) の化合物は白血球遊走阻害作用および血圧低下作用を有する (薬理試験例 2 および 5 参照)。

従って、本発明の式 (I) および式 (Ia) の化合物は高血圧症、喘息 (例えば、気管支喘息)、狭心症、脳血管攣縮、末梢循環障害、切迫早産、緑内障、視野狭窄、勃起障害および頻尿等の治療に用いることができる。

#### 癌、癌転移等

Rho は種々の細胞膜受容体からのシグナルを受けて活性化され、活性化され

た R h o は R O C K / R h o キナーゼ、更にはアクトミオシン系を介して、細胞運動、細胞接着、細胞の形質変化（アクチンストレスファイバー形成）、細胞分裂制御（細胞質分裂の亢進や遺伝子転写活性化）、細胞増殖、発ガンや癌浸潤の亢進等の細胞現象の分子スイッチとして機能している（P.Keely et al., Trends Cell Biol.Vol.8, No.3,pp101-6(1998);K.Itoh et al., Nat. Med., Vol5, No.2, pp221-5(1999)）。

細胞運動は癌の浸潤・転移、動脈硬化、網膜症、免疫応答等に重要な役割を有し、細胞接着は癌の転移、炎症、自己免疫疾患、細胞の形態変化は脳機能障害、骨粗鬆症、細菌の感染等に深く関与しており、細胞増殖は癌、動脈硬化等に深く関与している（実験医学 Vol.17,No.7(1999)）。

特に、細胞の悪性化と癌の転移・浸潤に関しては、R h o は細胞の形態制御に加えて増殖、特に細胞周期の G1 期から S 期進行に関与している（Yamamoto, M., Marui, N., Oncogene, 8 : 1449-1455, 1993）。また、Dbl などの癌遺伝子が R h o ファミリーの GDP - GTP 交換因子であることが発見された（Hart, M.J.,Eva, A., Nature, 354 : 311-314, 1991）。また、Ras の情報伝達の下流で Rac や R h o が活性化されることが明らかとなった（Ridley, A. J.& Hall, A. : Cell, 70 : 401-410, 1992）。また、Rac や R h o が Ras の下流にあって Ras による細胞の悪性化に関与している可能性が報告されている（Qui, R. G., Chen, J., et al. : Nature, 374 : 457-459, 1995., Qui, R. G., Chen, J., et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92 : 11781-11785, 1995., Khosravi-Far, R., Soliski, P. A., : Mol. Cell. Biol., 15 : 6443-6453, 1995）。また、R O C K / R h o キナーゼ阻害剤（Y-27632）により R h o から R O C K への経路が悪性化に関与していることが証明された（Sahai, E., Ishizaki, T.,: Curr. Biol., 9 : 136-145, 1999）。

また癌浸潤における細胞運動においては、白血球同様、運動装置であるアクトミオシン系とそれを制御する細胞内シグナル伝達系により調整されており、R h o ファミリータンパク質は細胞骨格タンパク質を調節し、細胞の形態変化、接着、運動、分裂、転写調節等の多彩な細胞機能を制御していることが種々の細胞系で報告されている（K.Itoh et al., Nat. Med., Vol.5, No.2, pp221-5(1999);P.Keely et al., Trends Cell Biol.Vol.8, No.3,pp101-6(1998)）。

更に、R h oの下流のR O C Kがアクトミオシン系の活性化を介して浸潤運動を制御していることも報告されている(Yoshioka, K., Matsumura, F., : J. Biol. Chem., 273 : 5146-5154, 1998)。R O C K/R h oキナーゼ阻害剤(Y - 27632)によりR h oからR O C Kへの経路を制御することでこれらの浸潤運動が抑制されることが示されている(Itoh, K., Yoshioka, K., : Nature Med., 5 : 221-225, 1999)。

従って、本発明の式(I)および式(I a)の化合物は癌、癌の浸潤・転移、動脈硬化、網膜症、免疫応答、炎症、自己免疫疾患、脳機能障害、骨粗鬆症、および細菌の感染の治療に用いることができる。

#### 腎疾患

R h o G D Iノックアウトマウスにおいて腎臓障害が認められた(Oncogene, 1999; 18(39):5373-80)。

また前記のように、R h oは種々の細胞膜受容体からのシグナルを受けて活性化され、活性化されたR h oはR O C K/R h oキナーゼ、更にはアクトミオシン系を介して、細胞接着や白血球の遊走に参与している。細胞接着や白血球の遊走は炎症、特に腎炎、に参与している(藤本修, 貝淵弘三, 日本内科学会雑誌, 1999; 88(1); 148-54)。

更に、R h oはH G F、酸化L D L、血小板、あるいはN a - H交換を介して腎炎に参与している(Mol. Cell. Biol. 1995; 15(2):1110-22; J. Biol. Chem. 1999; 274(43):30361-4; J. Biol. Chem., 1999; 274(40):28293-300; EMBO J., 1998; 17(16):4712-22)。

実際、本発明の式(I)および式(I a)の化合物は蛋白尿改善作用を有する(薬理試験例3および4参照)。

従って、本発明の式(I)および式(I a)の化合物は、慢性腎不全、慢性腎炎、糖尿病性腎症、およびI g A腎症の治療に用いることができる。

#### 炎症、血栓の形成と関連する疾患等

R h oは種々の細胞膜受容体からのシグナルを受けて活性化され、活性化されたR h oはR h oキナーゼ、更にはアクトミオシン系を介して、血小板凝集、白血球の凝集や白血球の遊走等の細胞現象の分子スイッチとして機能していることが明らかにされている(K. Naka et al., Blood, Vol. 90, No. 10, pp 3736-42 (1997))。血小板凝集、白血球の凝集、白血球の遊走は血栓、炎症、線維化等に深く関与し



ている。

実際、式 (I) および式 (I a) の化合物は白血球遊走阻害活性を有する (薬理試験例 2 参照)。

従って、本発明の式 (I) および式 (I a) の化合物は、炎症、喘息、血栓形成に関連する疾患 (例えば、心筋梗塞、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症、血栓閉塞症、汎発性血管凝固症候群)、リウマチ、および線維症の治療に用いることができる。

本発明による化合物を有効成分とする医薬組成物は、経口および非経口 (例えば、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸投与、経皮投与) のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。従って、本発明による化合物を有効成分とする医薬組成物は、投与経路に応じた適当な剤型に処方できる。

具体的には、経口剤としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、丸剤、トローチ剤などが挙げられ、非経口剤としては、注射剤 (液剤、懸濁剤等)、吸入剤、坐剤、経皮吸収剤 (例えば、テープ剤)、軟膏剤、点眼剤、眼軟膏等などが挙げられる。

これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、溶解補助剤等を用いて常法により製造することができる。

賦形剤としては、例えば乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ソルビット、結晶セルロースが、崩壊剤としては例えばデンプン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン末、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、デキストリンが、結合剤としては例えばジメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンが、滑沢剤としては、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、硬化植物油がそれぞれ挙げられる。

固体製剤とする場合は、添加剤、たとえば、ショ糖、乳糖、セルロース糖、D-マンニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トランガム類、アラビアゴム類、ゼ

ラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、リン酸カルシウム、ソルビトール、グリシン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、グリセリン、ポリエチレングリコール、炭酸水素ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク等が用いられる。さらに錠剤は必要に応じて通常の剤皮を施した錠剤、たとえば糖衣錠。腸溶性コーティング錠、フィルムコーティング錠あるいは二層錠、多層錠とすることができる。

半固体製剤とする場合は、動物性油脂（オリーブ油、トウモロコシ油、ヒマシ油等）、鉱物性油脂（ワセリン、白色ワセリン、固形パラフィン等）、ロウ類（ホホバ油、カルナバロウ、ミツロウ等）、部分合成もしくは全合成グリセリン脂肪酸エステル（ラウリル酸、ミリスチン酸、パルミチン酸等）等を用いることができる。これら市販品の例としては、ウイテプゾール（ダイナミッドノーベル社製）、ファーマゾール（日本油脂社製）等が挙げられる。

液体製剤とする場合は、添加剤、たとえば塩化ナトリウム、グルコース、ソルビトール、グリセリン、オリーブ油、プロピレングリコール、エチルアルコール等を用いることができる。注射剤とする場合は、無菌の水溶液、たとえば生理食塩水、等張液、油性液、たとえばゴマ油、大豆油が用いられる。また、必要により適当な懸濁化剤、たとえばカルボキシメチルセルロースナトリウム、非イオン性界面活性剤、溶解補助剤、たとえば安息香酸ベンジル、ベンジルアルコール等を併用してもよい。

点眼剤とする場合は水生液剤または水溶液が用いられ、特に、無菌の注射用水溶液を用いることができる。この点眼用液剤には緩衝剤（刺激軽減のためホウ酸塩緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、炭酸塩緩衝剤等が好ましい）、等張化剤、溶解補助剤、保存剤、粘調剤、キレート剤、pH調整剤（pHは通常約2～8.5に調整することが好ましい）、芳香剤のような各種添加剤を適宜添加してもよい。

医薬組成物中の本発明による化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、通常全組成物中0.1～100重量%、好ましくは、1～50重量%程度である。

投与量は患者の年齢、体重、性別、疾患の相違、症状の程度などを考慮して、個々の場合に応じて適宜決定されるが、例えば1～500mg程度であり、これ

を1日1回または数回に分けて投与することができる。

### 実施例

本発明を以下の例により詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 実施例1：N-(4-ピリジル) - N'-(2, 4, 6-トリクロロフェニル) ウレア

4-アミノピリジン (500 mg, 3.56 mmol) と 2, 4, 6-トリクロロフェニルイソシアネイト (503.6 mg, 3.56 mmol, 1.0 moleq.) をトルエンに溶かし、110℃にて3時間攪拌した。

反応終了後、溶媒を減圧留去した後、エーテルにて洗浄し、無色結晶の表題化合物 (819 mg, 86.6%) を得た。

MS  $m/z$  : 315  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 7.43 (2H, dd,  $J=1.7, 4.9$  Hz), 7.62 (2H, s), 8.35 (2H, dd,  $J=1.7, 4.9$  Hz), 8.48 (1H, s), 9.45 (1H, s)。

#### 実施例2：N1-(4-ピリジル) - 2-(2, 6-ジブromo-4-フルオロフェノキシ) アセタミド

2, 6-ジブromo-4-フルオロフェノール (1 g, 3.70 mmol) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (614.4 mg, 4.44 mmol) とブROM酢酸メチル (0.4 ml, 4.08 mmol) を加え、80℃にて3時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色結晶を得た。

エステル体のエタノール溶液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、外温80℃にて1時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリ

カゲル、クロロホルム]にて精製後、無色結晶の表題化合物(1.12g, 87.6%)を得た。

MS  $m/z$  : 266  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.59 (2H, s), 7.29 (1H, s), 7.30 (1H, s)。

カルボキシル体(191.6mg, 0.58mmol)のジメチルホルムアミド溶液に4-アミノピリジン(50mg, 0.53mmol)とWSC $\cdot$ HCl(126.2mg, 0.64mmol)ならびにHOBt $\cdot$ H<sub>2</sub>O(86.1mg, 0.64mmol)を加え、室温にて4時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、クロロホルム-メタノール]にて精製後、無色結晶の表題化合物(122.4mg, 86.6%)を得た。

MS  $m/z$  : 404  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.66 (2H, s), 7.34 (2H, s), 7.16 (1H, s), 7.58 (2H, dd,  $J=1.7, 4.6\text{ Hz}$ ), 8.57 (2H, dd,  $J=1.5, 4.9\text{ Hz}$ )。

### 実施例3: N1-(4-ピリジル)-2-(2,6-ジクロロフェノキシ)アセタミド

2,6-ジクロロフェノール(1g, 6.13mmol)のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム(1.02g, 7.36mmol)とブロム酢酸メチル(1.12g, 6.75mmol)を加え、80℃にて3時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、クロロホルム]にて精製後、無色結晶のエステル体を得た。

エステル体のエタノール溶液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、外温80℃にて1時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて

乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム〕にて精製後、無色結晶のカルボキシル体（1.08 g、79.4%）を得た。

カルボキシル体（129.1 mg, 0.58 mmol）のジメチルホルムアミド溶液に4-アミノピリジン（50 mg, 0.53 mmol）とWSC・HCl（118.8 mg, 0.60 mmol）ならびにHOBt・H<sub>2</sub>O（86.1 mg, 0.60 mmol）を加え、室温にて4時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム-メタノール〕にて精製後、無色結晶の表題化合物（15.5 mg、10.0%）を得た。  
MS m/z : 297 <sup>1</sup>H-NMR δ: 3.74 (2H, d, J=2.7 Hz, CH<sub>2</sub>), 7.24-7.30 (3H, m, Ar-H)。

実施例4：N1-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドル)-2'-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェニル)アセタミド

2,6-ジクロロ-4-フルオロフェノールのアセトニトリル溶液に炭酸カリウムとブROM酢酸メチルを加え、80℃にて3時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム〕にて精製後、無色結晶を得た。

エステル体のエタノール溶液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、外温80℃にて1時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム〕にて精製後、無色結晶のカルボキシル体を得た。

カルボキシル体（162.1 mg, 0.68 mmol）のジメチルホルムアミド溶液に4-アミノフタルイミド（100 mg, 0.62 mmol）とWSC・

HCl (146.5 mg, 0.74 mmol) ならびに HOBt · H<sub>2</sub>O (100 mg, 0.74 mmol) を加え、室温にて4時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、無色結晶の表題化合物 (40.1 mg, 17.0%) を得た。  
MS m/z : 383 <sup>1</sup>H-NMR δ: 4.68 (2H, s), 7.61 (2H, dd, J=1.2, 8.3 Hz), 7.78 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.01 (1H, dd, J=1.7, 8.1 Hz), 8.01 (1H, dd, J=1.7, 8.1 Hz), 8.23 (1H, d, J=2.0 Hz), 10.70 (1H, s), 11.25 (1H, s)。

実施例5: N1-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドル)-2'-(2,6-ジクロロフェノキシ)アセタミド

2,6-ジクロロフェノールのアセトニトリル溶液に炭酸カリウムとブロム酢酸メチルを加え、80℃にて3時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色結晶を得た。

エステル体のエタノール溶液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、外温80℃にて1時間撹拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色結晶のカルボキシル体を得た。

カルボキシル体 (149.9 mg, 0.68 mmol) のジメチルホルムアミド溶液に4-アミノフタルイミド (100 mg, 0.62 mmol) とWSC · HCl (146.5 mg, 0.74 mmol) ならびに HOBt · H<sub>2</sub>O (100 mg, 0.74 mmol) を加え、室温にて4時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、無色結晶の表題化合物 (63.7 mg、28.3%) を得た。  
MS  $m/z$  : 365  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.71 (2H, s), 7.24 (1H, t,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, dd,  $J=2.0, 8.1\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 10.70 (1H, s), 11.245 (1H, s)。

実施例6: N-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-N'-(2,4,6-トリクロロフェニル)ウレア

5-アミノフタルイミド (100 mg, 0.62 mmol) と 2,4,6-トリクロロフェニルイソシアネイト (150.9 mg, 0.68 mmol) をトルエンに溶かし、110°Cにて4時間攪拌した。

反応終了後、溶媒を減圧留去した後、n-ヘキサンにて洗浄し、無色結晶の表題化合物 (143.0 mg、60.4%) を得た。

MS  $m/z$  : 384  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 7.74 (2H, d,  $J=20.0\text{ Hz}$ ), 7.77 (2H, s), 8.03 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.69 (1H, s), 11.13 (1H, s)。

実施例7: N1-(4-ピリジル)-(E)-3-(2,6-ジクロロフェニル)-2-プロベンアミド

2,6-ジクロロシンナミックアシッド (126.8 mg, 0.58 mmol) のジメチルホルムアミド溶液に 4-アミノピリジン (50 mg, 0.53 mmol) と WSC $\cdot$ HCl (126.3 mg, 0.58 mmol) ならびに HOBT $\cdot$ H<sub>2</sub>O (500 mg, 0.58 mmol) を加え、室温にて4時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、無色結晶の表題化合物 (81.9 mg、52.6%) を得た。

MS  $m/z$  : 293.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 6.94 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.32 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.48 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.75 (2H, dd,  $J=1.5, 4.9\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 8.42 (2H, dd,  $J=1.7, 4.9\text{ Hz}$ ).

実施例8 : N-(2, 6-ジフルオロフェニル)-N'-(4-ピリジル) ウレア

4-アミノピリジン (100mg, 1.06mmol) と 2, 6-ジフルオロフェニルイソシアネイト (181.3mg, 1.17mmol) をトルエンに溶かし、110℃にて4時間攪拌した。

反応終了後、溶媒を減圧留去した後、n-ヘキサンにて洗浄し、無色結晶の表題化合物 (249.3mg, 94.3%) を得た。

MS  $m/z$  : 249.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 6.95 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 6.97 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.19 (1H, t,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.48 (2H, dd,  $J=1.5, 5.1\text{ Hz}$ ), 8.31 (2H, dd,  $J=1.5, 4.9\text{ Hz}$ ).

実施例9 : N-(2, 6-ジクロロフェニル)-N'-(4-ピリジル) ウレア

4-アミノピリジン (100mg, 1.06mmol) と 2, 6-ジクロロフェニルイソシアネイト (219.7mg, 1.17mmol) をトルエンに溶かし、110℃にて4時間攪拌した。

反応終了後、溶媒を減圧留去した後、n-ヘキサンにて洗浄し、無色結晶の表題化合物 (262.2mg, 87.5%) を得た。

MS  $m/z$  : 282.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 7.20 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.39 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.49 (2H, dd,  $J=1.7, 4.9\text{ Hz}$ ), 8.31 (2H, dd,  $J=1.5, 5.1\text{ Hz}$ ).

実施例10 : N-(2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N'-(4-ピリジル) ウレア

4-アミノピリジン (100mg, 1.06mmol) と 2, 6-ジイソプロピルフェニルイソシアネイト (216.0mg, 1.06mmol) をトルエ



ンに溶かし、110℃にて4時間攪拌した。

反応終了後、溶媒を減圧留去した後、n-ヘキサンにて洗浄し、無色結晶の表題化合物(94.3mg、29.9%)を得た。

MS  $m/z$  : 297.  $^1\text{H-NMR}$  (500MHz)  $\delta$ : 1.21 (12H, s), 3.16–3.22 (2H, m), 7.19 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.30 (1H, t,  $J=7.9$  Hz), 7.49 (2H, d,  $J=6.1$  Hz), 8.30 (2H, d,  $J=6.1$  Hz)。

実施例11: N-(4-メトキシフェニル)-N'-(4-ピリジル)ウレア

4-アミノピリジン(100mg, 1.06mmol)と4-メトキシフェニルイソシアネイト(158.5mg, 1.06mmol)をトルエンに溶かし、110℃にて4時間攪拌した。

反応終了後、溶媒を減圧留去した後、n-ヘキサンにて洗浄し、無色結晶の表題化合物(223.7mg、86.4%)を得た。

MS  $m/z$  : 243.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 3.77 (3H, s), 6.87 (2H, dd,  $J=2.1, 6.8$  Hz), 7.32 (2H, dd,  $J=2.1, 6.8$  Hz), 7.50 (2H, dd,  $J=1.5, 5.1$  Hz), 8.30 (2H, dd,  $J=1.5, 5.1$  Hz)。

実施例12: N-(2,4-ジクロロフェニル)-N'-(4-ピリジル)ウレア

4-アミノピリジン(100mg, 1.06mmol)と2,4-ジクロロフェニルイソシアネイト(219.7mg, 1.17mmol, 1.1eq.)をトルエンに溶かし、110℃にて4時間攪拌した。

反応終了後、溶媒を減圧留去した後、n-ヘキサンにて洗浄し、無色結晶の表題化合物(279.6mg、93.3%)を得た。

MS  $m/z$  : 282  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 7.31 (1H, dd,  $J=2.4, 9.0$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.53 (2H, dd,  $J=1.7, 4.9$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.33 (2H, dd,  $J=1.7, 4.9$  Hz)。

実施例13: N-(2,6-ジクロロフェニル)-N'-(1H-5-インダゾ

リル) ウレア

5-アミノインダゾール (100 mg, 0.75 mmol) と 2,6-ジクロロフェニルイソシアネイト (155.3 mg, 0.83 mmol, 1.1 eq.) をトルエンに溶かし、110℃にて4時間攪拌した。

反応終了後、溶媒を減圧留去した後、n-ヘキサンにて洗浄し、紫色結晶の表題化合物 (232.6 mg, 96.5%) を得た。

MS  $m/z$  : 321  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 7.29 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.33 (1H, dd,  $J=1.7, 8.8$  Hz), 7.45 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.89 (1H, dd,  $J=1.7, 8.8$  Hz), 7.96 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.86 (1H, s)。

実施例 14 : N1-(1H-5-インダゾリル)-2-(2,6-ジクロロフェノキシ) アセタミド

2,6-ジクロロフェノールのアセトニトリル溶液に炭酸カリウムとブロム酢酸メチルを加え、80℃にて3時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色結晶を得た。

エステル体のエタノール溶液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、外温80℃にて1時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色結晶のカルボキシル体を得た。

カルボキシル体 (182.6 mg, 0.83 mmol) のジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール (100 mg, 0.75 mmol) とWSC·HCl (178.4 mg, 0.90 mmol) ならびにHOBt·H<sub>2</sub>O (121.8 mg, 0.90 mmol) を加え、室温にて4時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、無色結晶の表題化合物 (198.5 mg、78.7%) を得た。

MS  $m/z$  : 336  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 4.64 (2H, s), 7.23 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.53 (2H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.53 (2H, dd,  $J=1.7, 9.0\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, s), 8.17 (1H, s), 10.06 (1H, s), 13.00 (1H, s)。

実施例 15 : N1-(1H-5-インダゾリル)-2-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェノキシ) アセタミド

2,6-ジクロロ-4-フルオロフェノールのアセトニトリル溶液に炭酸カリウムとブrom酢酸メチルを加え、80℃にて3時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色結晶を得た。

エステル体のエタノール溶液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、外温80℃にて1時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色結晶のカルボキシル体を得た。

カルボキシル体 (197.4 mg, 0.83 mmol) のジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール (100 mg, 0.75 mmol) とWSC·HCl (178.4 mg, 0.90 mmol) ならびにHOBt·H<sub>2</sub>O (121.8 mg, 0.90 mmol) を加え、室温にて4時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、

水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、無色結晶の表題化合物 (210.2 mg, 79.1%) を得た。

MS  $m/z$  : 354  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 4.62 (2H, s), 7.49 (1H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, dd,  $J=1.7, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, s), 7.61 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.16 (1H, s), 10.06 (1H, s), 12.99 (1H, s)。

実施例 16 : N1-(1H-5-インダゾリル)-2-(2,4,6-トリクロロフェノキシ)アセタミド

2,4,6-トリクロロフェノールのアセトニトリル溶液に炭酸カリウムとブロム酢酸メチルを加え、80℃にて3時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色結晶のエステル体を得た。

エステル体のエタノール溶液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、外温80℃にて1時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色結晶のカルボキシル体を得た。

カルボキシル体 (105.4 mg, 0.41 mmol) のジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール (50 mg, 0.38 mmol) とWSC·HCl (89.2 mg, 0.45 mmol) ならびにHOBt·H<sub>2</sub>O (60.9 mg, 0.45 mmol) を加え、室温にて4時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、無色結晶の表題化合物 (210.2 mg, 79.1%) を得た。

ール]にて精製後、無色結晶の表題化合物(75.1mg、54.1%)を得た。  
MS  $m/z$  : 370  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.65 (2H, s), 7.49  
(1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=1.7, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.75 (2H, s), 8.03 (1H, s), 8.15 (1H, s),  
10.08 (1H, s), 12.99 (1H, s)。

実施例 17: N1-(4-ピリジル)-2-[(2,6-ジクロロフェニル)ス  
ルファニル]アセタミド

2,6-ジクロロチオフェノール(300mg, 1.68mmol)のアセト  
ニトリル溶液に炭酸カリウム(277.8mg, 2.01mmol)とブロム酢  
酸メチル(0.2ml, 1.84mmol)を加え、80℃にて3時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、  
水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。  
得られた残査をカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、クロロホルム]にて精  
製後、無色結晶のエステル体を得た。

エステル体のエタノール溶液に10%水酸化ナトリウム水溶液(500mg,  
3.56mmol)を加え、外温80℃にて1時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて  
抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて  
乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー[シリ  
カゲル、クロロホルム]にて精製後、無色結晶のカルボキシル体(360.2m  
g、86.6%)を得た。

カルボキシル体(50mg, 0.53mmol)のジメチルホルムアミド溶液  
に4-アミノピリジン(138.5mg, 0.58mmol)とWSC $\cdot$ HCl  
(118.8mg, 0.60mmol)ならびにHOBt $\cdot$ H<sub>2</sub>O(86.1mg,  
0.60mmol)を加え、室温にて4時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、  
水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。  
得られた残査をカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、クロロホルム-メタノ  
ール]にて精製後、薄黄色結晶の表題化合物(26.4mg、15.9%)を得

た。

MS  $m/z$  : 313  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 3.74 (2H, d,  $J=2.7$ , CH<sub>2</sub>), 7.24–7.30 (3H, m, Ar-H)。

実施例 18: N-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N'-(4-ピリジル)ウレア

2-クロロ-6-フルオロ安息香酸 (100mg, 0.57mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスフォルル (0.15ml, 0.69mmol, 1.2eq.) とトリエチルアミン (0.1ml, 0.69mmol, 1.2eq.) を加え、110°Cにて60分撹拌した。

その後、4-アミノピリジン (64.7mg, 0.69mmol, 1.2eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて2時間撹拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (101.5mg, 66.6%) を得た。

MS  $m/z$  : 265.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 6.08 (2H, d,  $J=5.37$  Hz), 6.73 (1H, t,  $J=5.37$ ), 7.34 (2H, dd,  $J=1.58, 4.88$ ), 7.38 (1H, dd,  $J=1.22, 7.32$ ), 7.51 (2H, d,  $J=7.81$ ), 8.28 (2H, dd,  $J=1.71, 4.88$ ), 8.84 (1H, s)。

実施例 19: N-シクロヘキシル-N'-(4-ピリジル)ウレア

4-アミノピリジン (100mg, 1.06mmol) とシクロヘキシルイソシアネイト (146.3mg, 1.17mmol) をトルエンに溶かし、110°Cにて4時間撹拌した。

反応終了後、溶媒を減圧留去した後、n-ヘキサンにて洗浄し、無色結晶の表題化合物 (216mg, 92.8%) を得た。

MS  $m/z$  : 219  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.13–1.36 (5H, m), 1.52–1.55 (1H, m), 1.63–1.68 (2H, m), 1.78–1.82 (2H, m), 3.42–3.51 (1H, m), 7.96 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.86 (1H, s)。

実施例 20: N-[1-(4-ブロモフェニル)エチル]-N'-(1,3-ジ

オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル) ウレア

4-アミノフタルイミド (100 mg, 0.62 mmol) と 4-ブロモフェニルエチルイソシアネイト (153.4 mg, 0.68 mmol, 1.0 eq.) をトルエンに溶かし、110℃にて4時間攪拌した。

反応終了後、溶媒を減圧留去した後、n-ヘキサンにて洗浄し、無色結晶の表題化合物 (62.5 mg, 26.1%) を得た。

MS  $m/z$  : 388.  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz)  $\delta$  : 1.21 (2H, s), 3.16–3.22 (2H, m), 7.19 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.30 (1H, t,  $J=7.9$  Hz), 7.49 (2H, d,  $J=6.1$  Hz), 8.30 (2H, d,  $J=6.1$  Hz)。

実施例 21 : N-(1-ベンジル-3-ピペリジル)-N(1H-5-インダゾリル) アミン

N-ベンジル-3-ピペリドン (186.5 mg, 0.83 mmol) に、5-アミノインダゾール (100 mg, 0.75 mmol) を加え、酢酸 (一滴) を加え室温にて5分間攪拌した。メタノールを溶媒として氷冷下、ボランピリジンコンプレックス (0.08 ml, 0.83 mmol) を加え、室温にて4時間攪拌した。

反応終了後、炭酸水素ナトリウム水に注加し、クロロホルム抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、無色結晶の表題化合物 (178.7 mg, 77.7%) を得た。

MS  $m/z$  : 306.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 1.40–1.60 (3H, m), 1.70–1.80 (2H, m), 2.10–2.50 (4H, m), 3.45 (2H, s), 3.16–3.22 (2H, m), 6.75 (2H, dd,  $J=2.4, 11.2$  Hz), 7.15–7.28 (10H, m), 7.78 (1H, d,  $J=0.7$  Hz)。

実施例 21 の化合物の塩の形成

実施例 21 の化合物を塩酸-メタノールに溶かし、室温で18時間放置した後

析出した白色沈殿を濾取し、氷浴で冷やしたメタノールで洗浄し、減圧下乾燥し、表題化合物を得た。

実施例 22 : N-[1-(4-ブロモベンジル)-4-ピペリジル]-N-(1H-5-イミダゾリル) アミン

4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩 (100 mg, 0.65 mmol) と 4-ブロモベンジルブロマイド (162.7 mg, 0.65 mmol, 1.0 eq.) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (180 mg, 1.30, 2.0 eq.) を加え、室温にて 17 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られたオイルのメタノール溶液に、5-アミノインダゾール (69.33 mg, 0.52 mmol, 0.8 eq.) を加え、酢酸 (一滴) を加え室温にて 5 時間攪拌した。氷冷下、ボランピリジンコンプレックス (0.8 ml, 0.78 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。

反応終了後、炭酸水素ナトリウム水に注加し、クロロホルム抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (131.2 mg, 52.4%) を得た。

MS  $m/z$  : 385.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 1.43-1.46 (2H, m), 2.02 (2H, d,  $J=12.0\text{ Hz}$ ), 2.12 (2H, t,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 2.79 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 2.82 (1H, s), 3.23-3.28 (1H, m), 3.43 (2H, s), 6.73 (2H, dd,  $J=2.2, 7.8\text{ Hz}$ ), 7.15 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.19 (1H, d,  $J=1.0\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, dd,  $J=1.0, 9.5\text{ Hz}$ ), 7.38 (2H, dd,  $J=1.8, 6.6\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=1.0\text{ Hz}$ )。

実施例 23 : N-[1-(3-ブロモベンジル)-4-ピペリジル]-4-(1H-5-イミダゾリル) アミン



4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩 (100 mg, 0.65 mmol) と 3-ブロモベンジルブロマイド (162.7 mg, 0.65 mmol, 1.0 eq.) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (180 mg, 1.30, 2.0 eq.) を加え、室温にて17時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られたオイルのメタノール溶液に、5-アミノインダゾール (69.33 mg, 0.52 mmol, 0.8 eq.) を加え、酢酸 (一滴) を加え室温にて5分間攪拌した。氷冷下、ボランピリジンコンプレックス (0.8 ml, 0.78 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温にて4時間攪拌した。

反応終了後、炭酸水素ナトリウム水に注加し、クロロホルム抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (47.6 mg、20.0%) を得た。

MS  $m/z$  : 385.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 2.18–2.25 (4H, m), 3.14 (2H, t,  $J=12.0\text{ Hz}$ ), 3.59 (2H, d,  $J=12.0\text{ Hz}$ ), 3.88–4.00 (1H, m), 4.32 (2H, s), 7.45–7.53 (3H, m), 7.64 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, s), 8.18 (1H, d,  $J=0.7\text{ Hz}$ )。

実施例 24 : N1-(4-ピリジル)-2-(2,6-ジクロロ-4-フルオロフェノキシ) アセタミド

2,6-ジクロロ-4-フルオロフェノール (2.0 g, 11.05 mmol) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (1.83 g, 13.26 mmol, 1.2 eq.) とブROM酢酸メチル (1.69 g, 11.05 mmol, 1.0 eq.) を加え、80°Cにて1時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

白色結晶のエステル体 (2.66 g, 95.2%) を得た。

エステル体 (2.66 g, 10.51 mmol) のエタノール溶液に 5% 水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、外温 80°C にて 1 時間撹拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5% 塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。無色結晶のカルボキシル体 (2.31 g, 92.0%) を得た。

カルボキシル体 (1.0 g, 4.18 mmol) のジメチルホルムアミド溶液に 4-アミノピリジン (393 mg, 4.18 mmol, 1.0 eq.) と WSC·HCl (964 mg, 5.02 mmol, 1.2 eq.) ならびに HOBt·H<sub>2</sub>O (678 mg, 5.02 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温にて 3 時間半撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、無色結晶の表題化合物 (155 mg, 11.8%) を得た。

MS m/z : 314. <sup>1</sup>H-NMR δ : 4.63 (2H, s), 7.15 (2H, d, J=7.81 Hz), 7.59 (2H, dd, J=1.59, 4.76 Hz), 8.57 (2H, dd, J=1.46, 4.88 Hz), 8.77 (1H, s)。

#### 実施例 25 : N1-(4-ピリジル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)アセタミド

2,4-ジクロロフェニル酢酸 (500 mg, 2.44 mmol) ジメチルホルムアミド溶液に 4-アミノピリジン (230 mg, 2.44 mmol, 1.0 eq.) と WSC·HCl (470 mg, 2.44 mmol, 1.0 eq.) ならびに HOBt·H<sub>2</sub>O (330 mg, 2.44 mmol, 1.0 eq.) を加え、室温にて 16 時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (54 mg、7.9%) を得た。

MS  $m/z$  : 280.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 7.30 (1H, d,  $J=1.95$  Hz), 7.31 (1H, s), 7.39 (1H, d, 1.95), 7.47 (2H, d,  $J=6.21$ ), 7.78 (1H, s), 8.46 (2H, d,  $J=6.10$ )。

実施例 26: エチル 3, 5-ジクロロ-4-[2-オキソ-2-(4-ピリジルアミノ)エトキシ]ベンゾエイト

3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシ安息香酸エチル (1.5 g, 6.38 mmol) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (1.06 g, 7.66 mmol, 1.2 eq.) とブロム酢酸メチル (0.98 g, 6.38 mmol, 1.0 eq.) を加え、80℃にて1時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。白色結晶のエステル体 (1.88 g、96.0%) を得た。

エステル体 (1.88 g, 6.12 mmol) のエタノール溶液に5%水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、外温80℃にて1時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。無色結晶の表題化合物のカルボキシル体 (750 mg、43.9%) を得た。

カルボキシル体 (750 mg, 2.69 mmol) のジメチルホルムアミド溶液に4-アミノピリジン (266 mg, 2.82 mmol, 1.05 eq.) とWSC·HCl (542 mg, 2.82 mmol, 1.05 eq.) ならびにHOBt·H<sub>2</sub>O (381 mg, 2.82 mmol, 1.05 eq.) を加え、室温にて15時間半攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。中間体 (180 mg、19.6%) を結晶として得た。

中間体 (50 mg, 0.15 mmol) のジメチルホルムアミド溶液に炭酸カ

リウム (24 mg, 0.18 mmol, 1.2 eq.) とヨウ化エチル (27 mg, 0.18 mmol, 1.2 eq.) を加え、外温 80°C にて 3 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を TLC プレパラート [クロロホルム - メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (5 mg, 9.2%) を得た。

MS  $m/z$  : 369.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.41 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 4.40 (2H, q,  $J=7.08$  Hz), 4.72 (2H, s), 7.60 (2H, d,  $J=6.10$  Hz), 8.05 (2H, s), 8.58 (2H, d,  $J=5.85$  Hz), 8.84 (1H, s)。

#### 実施例 27 : N1-(4-ピリジル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル) アセタミド

2,6-ジフルオロフェノール (1.0 g, 7.69 mmol) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (1.40 g, 9.22 mmol, 1.2 eq.) とブロム酢酸メチル (1.18 g, 7.69 mmol, 1.0 eq.) を加え、80°C にて 1 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。白色結晶のエステル体 (1.31 g, 98.5%) を得た。

エステル体 (1.31 g, 7.53 mmol) のエタノール溶液に 5% 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、外温 80°C にて 1 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5% 塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。無色結晶のカルボキシル体 (1.39 g, 98.2%) を得た。

カルボキシル体 (1.39 g, 7.39 mmol) のジメチルホルムアミド溶液に 4-アミノピリジン (700 mg, 7.39 mmol, 1.0 eq.) と WSC $\cdot$ HCl (1.70 g, 8.87 mmol, 1.2 eq.) ならびに H

OBt · H<sub>2</sub>O (1.20 g, 8.87 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温にて3時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、無色結晶の表題化合物 (107 mg、5.4%) を得た。

MS m/z : 264. <sup>1</sup>H-NMR δ : 4.84 (2H, s), 7.11–7.17 (3H, m), 7.60 (2H, dd, J=1.59, 4.76 Hz), 8.44 (2H, dd, J=1.46, 4.88 Hz), 10.48 (1H, s)。

実施例 28 : N1-(4-ビリジル)-2-(2,4,6-トリフルオロフェノキシ) アセタミド

2,4,6-トリフルオロフェノール (2.0 g, 13.50 mmol) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (2.12 g, 16.21 mmol, 1.2 eq.) とブロム酢酸メチル (2.07 g, 13.50 mmol, 1.0 eq.) を加え、80℃にて1時間半撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。白色結晶のエステル体 (2.76 g、92.9%) を得た。

エステル体 (2.76 g, 12.55 mmol) のエタノール溶液に5%水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、外温80℃にて1時間撹拌した。反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。無色結晶のカルボキシル体 (2.15 g、83.3%) を得た。

カルボキシル体 (1.0 g, 4.85 mmol) のジメチルホルムアミド溶液に4-アミノビリジン (457 mg, 4.85 mmol, 1.0 eq.) とWSC · HCl (1.12 g, 5.83 mmol, 1.2 eq.) ならびにHO Bt · H<sub>2</sub>O (0.79 g, 5.83 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温に

て3時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム-メタノール〕にて精製後、無色結晶の表題化合物（73 mg、5.4%）を得た。

MS  $m/z$  : 282.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.80 (2H, s), 7.27 (2H, t,  $J=9.03\text{ Hz}$ ), 7.60 (2H, dd,  $J=1.59$ , 4.76 Hz), 8.44 (2H, dd,  $J=1.57$ , 4.77 Hz), 10.47 (1H, s)。

実施例 29 : N1-(4-ピリジル)-2-(2,6-ジフルオロ-4-プロピオニルフェノキシ)アセタミド

3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシプロピオフェノール（400 mg, 2.15 mmol）のDMF溶液に水素化ナトリウム（77 mg, 3.22 mmol, 1.5 eq.）とプロム酢酸メチル（329 mg, 2.15 mmol, 1.0 eq.）を加え、80℃にて1時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム-メタノール〕にて精製後、無色結晶のエステル体（390 mg、70.4%）を得た。

エステル体（390 mg, 1.51 mmol）のエタノール溶液に5%水酸化ナトリウム水溶液（5 ml）を加え、外温80℃にて1時間撹拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。無色結晶のカルボキシル体（280 mg、75.9%）を得た。

カルボキシル体（100 mg, 0.41 mmol）のジメチルホルムアミド溶液に4-アミノピリジン（40 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq.）とWSC $\cdot$ HCl（94 mg, 0.49 mmol, 1.2 eq.）ならびにHOBt $\cdot$ H<sub>2</sub>O（66 mg, 0.49 mmol, 1.2 eq.）を加え、室温にて16

時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、無色結晶の表題化合物 (17 mg、13.0%) を得た。

MS  $m/z$  : 321.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.23 (3H, t,  $J=7.20\text{ Hz}$ ), 2.94 (2H, q,  $J=7.16\text{ Hz}$ ), 4.82 (2H, s), 7.58 (2H, dd,  $J=1.59$ , 4.76 Hz), 7.62 (2H, d,  $J=4.64$ ), 8.58 (2H, d,  $J=6.03\text{ Hz}$ ), 8.66 (1H, s)。

実施例 30 : N1-(4-ピリジル)-2-(2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ) アセタミド

2,6-ジフルオロ-4-クレゾール (1.50 g, 8.47 mmol) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (1.40 g, 10.17 mmol, 1.2 eq.) とブロム酢酸メチル (1.30 g, 8.47 mmol, 1.0 eq.) を加え、80°Cにて1時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。無色結晶のエステル体 (1.85 g、98.4%) を得た。

エステル体 (1.85 g, 8.34 mmol) のエタノール溶液に5%水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え、外温80°Cにて1時間撹拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。無色結晶のカルボキシル体 (1.21 g、71.6%) を得た。

カルボキシル体 (500 mg, 2.46 mmol) のジメチルホルムアミド溶液に4-アミノピリジン (230 mg, 2.46 mmol, 1.0 eq.) とWSC·HCl (570 mg, 2.96 mmol, 1.2 eq.) ならびにHOBt·H<sub>2</sub>O (400 mg, 2.96 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温

にて16時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、無色結晶の表題化合物 (60 mg、7.8%) を得た。

MS  $m/z$  : 310.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 2.36 (3H, s), 4.64 (2H, s), 7.17 (2H, d,  $J=0.49\text{ Hz}$ ), 7.59 (2H, d,  $J=1.58$ , 4.76 Hz), 8.57 (2H, dd,  $J=1.57$ , 4.75 Hz), 8.89 (1H, s)。

#### 実施例31: N1-(4-ピリジル)-2-シクロヘキシルアセタミド

シクロヘキシル酢酸 (100 mg、0.70 mmol) ジメチルホルムアミド溶液に4-アミノピリジン (66 mg、0.70 mmol, 1.0 eq.) とWSC·HCl (162 mg、0.85 mmol, 1.2 eq.) ならびにHOBt·H<sub>2</sub>O (114 mg、0.85 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温にて16時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (23 mg、15.0%) を得た。

MS  $m/z$  : 218.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 0.91-1.20 (2H, m), 1.10-1.26 (3H, m), 1.56-1.80 (6H, m), 2.22 (2H, d,  $J=7.08\text{ Hz}$ ), 7.55 (2H, dd,  $J=1.46$ , 4.64 Hz), 8.39 (2H, d,  $J=6.10\text{ Hz}$ ), 10.21 (1H, s)。

#### 実施例32: N1-(1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-イル)-2-(2, 6-ジクロロ-4-フルオロフェノキシ) アセタミド

実施例4のカルボキシル体 (100 mg、0.45 mmol) のジメチルホルムアミド溶液に4-アミノピラゾロ (3, 4-d) ピリミジン (61 mg、0.45 mmol, 1.0 eq.) とWSC·HCl (104 mg、0.54 mmol)



1, 1.2 eq.) ならびに  $\text{HOBt} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (73 mg, 0.54 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温にて5日間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (63 mg, 39.1%) を得た。

MS  $m/z$  : 355.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.91 (2H, s), 7.62 (2H, d,  $J=8.29\text{ Hz}$ ), 8.49 (1H, s); 8.64 (1H, s), 11.25 (1H, s), 13.97 (1H, s)。

実施例33: N1-(1H-5-インダゾリル)-1-シクロヘキサンカルボキシアミド

シクロヘキシルカルボン酸 (96 mg, 0.75 mmol) ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール (100 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq.) とWSC $\cdot$ HCl (173 mg, 0.90 mmol, 1.2 eq.) ならびに  $\text{HOBt} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (122 mg, 0.75 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (80 mg, 44.0%) を得た。

MS  $m/z$  : 243.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.14-1.34 (3H, m), 1.44 (2H, q,  $J=11.38\text{ Hz}$ ), 1.62-1.69 (1H, m), 1.73-1.84 (4H, m), 2.33 (1H, tt,  $J=3.42, 11.59\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, dd,  $J=1.46, 9.03\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, d,  $J=9.03\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, s), 8.12 (1H, s), 9.76 (1H, s), 12.92 (1H, s)。

実施例34: N1-(1H-5-インダゾイル)-1-シクロヘキシルアセタミド

シクロヘキシル酢酸 (107 mg, 0.75 mmol) ジメチルホルムアミド

溶液に5-アミノインダゾール (100mg, 0.75mmol, 1.0eq.) とWSC·HCl (173mg, 0.90mmol, 1.2eq.) ならびにHOBt·H<sub>2</sub>O (122mg, 0.75mmol, 1.2eq.) を加え、室温にて16時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (71mg, 36.8%) を得た。

MS  $m/z$  : 257. <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$  : 0.92-1.04 (2H, m), 1.10-1.30 (3H, m), 1.58-1.82 (6H, m), 2.19 (2H, d,  $J=7.08$ Hz), 7.39 (1H, dd,  $J=1.71, 9.03$ Hz), 7.45 (1H, d,  $J=8.78$ Hz), 7.98 (1H, s), 8.11 (1H, s), 9.81 (1H, s), 12.92 (1H, s)。

実施例35 : N1-(1H-5-インダゾリル)-(E)-3-(2-ヒドロキシフェニル)-2-プロペンアミド

Trans-2-クマル酸 (500mg, 3.05mmol) ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール (406mg, 3.05mmol, 1.0eq.) とWSC·HCl (702mg, 3.65mmol, 1.2eq.) ならびにHOBt·H<sub>2</sub>O (493mg, 6.65mmol, 1.2eq.) を加え、室温にて16時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (340mg, 40.0%) を得た。

MS  $m/z$  : 279. <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$  : 6.87 (1H, t,  $J=7.68$ Hz), 6.86 (1H, d,  $J=15.86$ ), 6.93 (1H, d,  $J=8.05$ ), 7.22 (1H, dt,  $J=1.71, 8.78$ Hz), 7.48-7.55 (3H, m), 7.79 (1H, d,  $J=15.86$ Hz), 8.04 (1H, s), 8.28 (1H, s), 10.17 (1H, s), 12.98

(1H, s)。

実施例36：N1-(1H-5-インダゾリル)-(E)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-2-プロペンアミド

Trans-3-クマル酸 (500mg, 3.05mmol) ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール (406mg, 3.05mmol, 1.0 eq.) とWSC・HCl (702mg, 3.65mmol, 1.2 eq.) ならびにHOBt・H<sub>2</sub>O (493mg, 6.65mmol, 1.2 eq.) を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をクロロホルムで洗浄した。結晶の表題化合物 (161mg, 18.9%) を得た。

MS m/z : 279. <sup>1</sup>H-NMR δ: 6.78 (1H, d, J=15.61Hz), 6.82 (1H, dd, J=2.20, 8.05Hz), 7.00 (1H, s), 7.05 (1H, d, J=7.81Hz), 7.25 (1H, t, J=7.81Hz), 7.48 (1H, d, J=15.61Hz), 7.51 (2H, s), 8.04 (1H, s), 8.26 (1H, s), 9.65 (1H, s), 10.21 (1H, s), 13.00 (1H, s)。

実施例37：N1-(1H-5-インダゾリル)-(E)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-2-プロペンアミド

Trans-4-クマル酸 (500mg, 3.05mmol) ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール (406mg, 3.05mmol, 1.0 eq.) とWSC・HCl (702mg, 3.65mmol, 1.2 eq.) ならびにHOBt・H<sub>2</sub>O (493mg, 6.65mmol, 1.2 eq.) を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をクロロホルムで洗浄した。結晶の表題化合物 (318mg, 37.4%) を得た。

MS  $m/z$  : 279.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 6.63 (1H, d,  $J=15.61\text{ Hz}$ ), 6.83 (2H, d,  $J=8.54\text{ Hz}$ ), 7.45–7.51 (5H, m), 8.03 (1H, s), 8.25 (1H, s), 9.92 (1H, s), 10.09 (1H, s), 12.97 (1H, s)。

実施例38: N1-(1H-5-インダゾリル)-(E)-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-プロベンアミド

カフェイン酸 (550mg、3.05mmol) ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール (406mg, 3.05mmol, 1.0eq.) とWSC·HCl (702mg, 3.65mmol, 1.2eq.) ならびにHOBt·H<sub>2</sub>O (493mg, 6.65mmol, 1.2eq.) を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (130mg、14.4%) を得た。

MS  $m/z$  : 295.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 6.56 (1H, d,  $J=15.61\text{ Hz}$ ), 6.78 (1H, d,  $J=8.05\text{ Hz}$ ), 6.92 (1H, dd,  $J=1.95, 8.05\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=1.95\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=15.61\text{ Hz}$ ), 7.50 (2H, s), 8.03 (1H, s), 8.25 (1H, s), 10.08 (1H, s), 12.97 (1H, s)。

実施例39: N1-(1H-5-インダゾリル)-2-(2,4-ジニトロフェニル) アセタミド

2,4-ジニトロフェニル酢酸 (300mg、1.33mmol) ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール (176mg, 1.33mmol, 1.0eq.) とWSC·HCl (306mg, 1.59mmol, 1.2eq.) ならびにHOBt·H<sub>2</sub>O (215mg, 1.59mmol, 1.2eq.) を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチル

にて洗浄した。結晶の表題化合物 (32 mg、7.1%) を得た。

MS  $m/z$  : 341.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.30 (2H, s), 7.40 (1H, dd,  $J=1.95, 8.78\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=8.78\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, d,  $J=8.54\text{ Hz}$ ), 7.98–8.04 (2H, m), 8.67 (1H, d,  $J=1.95\text{ Hz}$ ), 8.78 (1H, d,  $J=2.44\text{ Hz}$ ), 10.30 (1H, s), 12.97 (1H, s)。

実施例40: N1-(1H-5-インダゾリル)-(E)-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-2-プロペンアミド

4-ヒドロキシ-3-メトキシけい皮酸 (200 mg, 1.12 mmol) ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール (149 mg, 1.12 mmol, 1.0 eq.) とWSC·HCl (259 mg, 1.34 mmol, 1.2 eq.) ならびにHOBt·H<sub>2</sub>O (182 mg, 1.34 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (158 mg、45.5%) を得た。

MS  $m/z$  : 309.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 3.84 (3H, s), 6.66 (1H, d,  $J=15.61\text{ Hz}$ ), 6.83 (1H, d,  $J=8.05\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, dd,  $J=1.95, 8.05\text{ Hz}$ ), 7.19 (1H, d,  $J=1.95\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=15.37\text{ Hz}$ ), 7.50 (2H, s), 8.03 (1H, s), 8.26 (1H, s), 9.48 (1H, s), 10.07 (1H, s), 12.96 (1H, s)。

実施例41: N1-(1H-5-インダゾリル)-(E)-3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-2-プロペンアミド

3-ヒドロキシ-4-メトキシけい皮酸 (200 mg, 1.12 mmol) ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール (149 mg, 1.12 mmol, 1.0 eq.) とWSC·HCl (259 mg, 1.34 mmol, 1.2 eq.) ならびにHOBt·H<sub>2</sub>O (182 mg, 1.34 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチル

にて洗浄した。結晶の表題化合物 (100 mg、28.8%) を得た。

MS  $m/z$  : 309.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 3.81 (3H, s), 6.62 (1H, d,  $J=15.37\text{ Hz}$ ), 6.97 (1H, d,  $J=8.05\text{ Hz}$ ), 7.04 (1H, dd,  $J=1.95, 8.05\text{ Hz}$ ), 7.05 (1H, s), 7.44 (1H, d,  $J=15.61\text{ Hz}$ ), 7.50 (2H, s), 8.03 (1H, s), 8.25 (1H, s), 9.22 (1H, s), 10.09 (1H, s), 12.97 (1H, s)。

実施例42: N1-(1H-5-インダゾリル)-(E)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロベンアミド

3,4-ジメトキシけい皮酸 (234 mg, 1.12 mmol) ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール (149 mg, 1.12 mmol, 1.0 eq.) とWSC $\cdot$ HCl (259 mg, 1.34 mmol, 1.2 eq.) ならびにHOBt $\cdot$ H<sub>2</sub>O (182 mg, 1.34 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (164 mg、45.2%) を得た。

MS  $m/z$  : 323.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 3.80 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.73 (1H, d,  $J=15.61\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=8.54$ ), 7.19 (1H, dd,  $J=1.95, 8.54\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=1.95\text{ Hz}$ ), 7.51 (2H, s), 7.53 (1H, d,  $J=15.86\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, s), 8.27 (1H, s), 10.13 (1H, s), 12.92 (1H, s)。

実施例43: N1-(1H-5-インダゾリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)プロベンアミド

3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリル酸 (240 mg, 1.32 mmol) ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール (175 mg, 1.32 mmol, 1.0 eq.) とWSC $\cdot$ HCl (303 mg, 1.58 mmol, 1.2 eq.) ならびにHOBt $\cdot$ H<sub>2</sub>O (213 mg, 1.58 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶 (180 mg, 46.1%) を得た。

得られた結晶 (30 mg, 0.1 mmol) DMF 溶液に水酸化パラジウム (スパチュラ小1) を加え、水素置換し室温にて2時間攪拌した。

反応終了後、セライトろ過し酢酸エチルにて洗浄した。ろ液に水を注加し酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。結晶の表題化合物 (7 mg, 26.7%) を得た。

MS  $m/z$  : 300.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 2.77 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.10 (2H, t,  $J=7.32$  Hz), 6.64 (1H, d,  $J=3.66$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J=9.03$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J=8.78$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J=3.66$  Hz), 8.00 (1H, s), 8.10 (1H, s), 10.03 (1H, s), 12.95 (1H, s)。

実施例44 : N1-(1H-5-インダゾリル)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)アセタミド

3,4-ジヒドロキシ酢酸 (200 mg, 1.19 mmol) ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール (158 mg, 1.19 mmol, 1.0 eq.) とWSC $\cdot$ HCl (274 mg, 1.43 mmol, 1.2 eq.) ならびにHOBt $\cdot$ H<sub>2</sub>O (193 mg, 1.43 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をクロロホルムにて洗浄した。結晶の表題化合物 (33 mg, 9.8%) を得た。

MS  $m/z$  : 283.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 3.43 (2H, s), 6.58 (1H, dd,  $J=2.20, 8.05$  Hz), 6.66 (1H, d,  $J=8.05$  Hz), 6.76 (1H, d,  $J=2.20$  Hz), 7.41 (1H, dd,  $J=1.46, 9.03$  Hz), 7.44 (1H, d,  $J=8.78$  Hz), 7.

9.9 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.76 (2H, s), 10.01 (1H, s), 12.94 (1H, s)。

実施例45：N1-(1H-5-インダゾリル)-2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)アセタミド

3,4-メチレンジオキシフェニル酢酸 (214mg, 1.19mmol) ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール (158mg, 1.19mmol, 1.0eq.) とWSC·HCl (274mg, 1.43mmol, 1.2eq.) ならびにHOBt·H<sub>2</sub>O (193mg, 1.43mmol, 1.2eq.) を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をクロロホルムにて洗浄した。結晶の表題化合物 (166mg, 47.4%) を得た。

MS m/z : 295. <sup>1</sup>H-NMR δ: 3.55 (2H, s), 5.98 (2H, s), 6.80 (1H, dd, J=1.34, 7.93Hz), 6.86 (1H, d, J=8.05Hz), 6.92 (1H, d, J=1.46), 7.41 (1H, dd, J=1.71, 8.78Hz), 7.47 (1H, d, J=9.03Hz), 7.99 (1H, s), 8.09 (1H, s), 10.07 (1H, s), 12.95 (1H, s)。

実施例46：N1-(1H-5-インダゾリル)-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)プロペンアミド

3,4-ジヒドロキシけい皮酸 (200mg, 1.10mmol) ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール (146mg, 1.10mmol, 1.0eq.) とWSC·HCl (253mg, 1.32mmol, 1.2eq.) ならびにHOBt·H<sub>2</sub>O (178mg, 1.32mmol, 1.2eq.) を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をクロロホルムにて洗浄した。結晶の表題化合物 (79mg, 24.



2%)を得た。

MS  $m/z$  : 297.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 2.53 (2H, t,  $J=8.29\text{ Hz}$ ), 2.75 (2H, t,  $J=7.56\text{ Hz}$ ), 6.48 (1H, dd,  $J=2.20, 8.05\text{ Hz}$ ), 6.62 (1H, d,  $J=8.05\text{ Hz}$ ), 6.63 (1H, s), 7.38 (1H, dd,  $J=1.71, 9.03\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, d,  $J=8.78\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.70 (1H, s), 9.84 (1H, s), 12.93 (1H, s)。

実施例47: N1-(1H-5-インダゾリル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド

3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸 (148mg, 0.89mmol) ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール (119mg, 0.89mmol, 1.0eq.) とWSC $\cdot$ HCl (205mg, 1.07mmol, 1.2eq.) ならびにHOBt $\cdot$ H<sub>2</sub>O (145mg, 1.07mmol, 1.2eq.) を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をクロロホルムにて洗浄した。結晶の表題化合物 (95mg, 38.0%) を得た。

MS  $m/z$  : 281.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 2.55 (2H, t,  $J=7.68\text{ Hz}$ ), 2.81 (2H, t,  $J=7.56\text{ Hz}$ ), 6.66 (2H, d,  $J=8.29\text{ Hz}$ ), 7.04 (2H, d,  $J=8.54\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, dd,  $J=1.71, 8.78\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, d,  $J=9.03\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, s), 8.10 (1H, s), 9.84 (1H, s), 12.93 (1H, s)。

実施例48: N1-(1H-5-インダゾリル)-2-(3-ニトロフェニル)アセタミド

3-ニトロフェニル酢酸 (200mg, 1.10mmol) ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール (147mg, 1.10mmol, 1.0eq.)

q.) とWSC·HCl (254mg, 1.32mmol, 1.2eq.) ならびにHOBt·H<sub>2</sub>O (179mg, 1.32mmol, 1.2eq.) を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をクロロホルムにて洗浄した。結晶の表題化合物 (172mg, 52.6%) を得た。

MS m/z : 296. <sup>1</sup>H-NMR δ: 3.86 (2H, s), 7.43 (1H, dd, J=1.71, 8.78Hz), 7.49 (1H, d, J=9.03Hz), 7.65 (1H, t, J=7.93Hz), 7.82 (1H, d, J=7.56Hz), 8.00 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.14 (1H, dd, J=2.44, 8.29Hz), 8.26 (1H, s), 10.28 (1H, s), 12.98 (1H, s)。

実施例49: N1-(1H-5-インダゾリル)-2-(4-ニトロフェニル)アセタミド

4-ニトロフェニル酢酸 (200mg, 1.10mmol) ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール (147mg, 1.10mmol, 1.0eq.) とWSC·HCl (254mg, 1.32mmol, 1.2eq.) ならびにHOBt·H<sub>2</sub>O (179mg, 1.32mmol, 1.2eq.) を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をクロロホルムにて洗浄した。結晶の表題化合物 (110mg, 33.7%) を得た。

MS m/z : 296. <sup>1</sup>H-NMR δ: 3.85 (2H, s), 7.42 (1H, dd, J=1.71, 8.78Hz), 7.48 (1H, d, J=9.03Hz), 7.64 (2H, d, J=8.78Hz), 8.00 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.21 (2H, d, J=8.78Hz), 10.28 (1H, s), 12.98 (1H, s)。

実施例 50 : N1-(1H-5-インダゾリル)-2-(4-ヒドロキシアニリ  
ノ) アセタミド

N-(4-ヒドロキシフェニル) グリシン (200mg, 1.20mmol) ジメチルホルムアミド溶液に 5-アミノインダゾール (159mg, 1.20mmol, 1.0eq.) とWSC・HCl (276mg, 1.44mmol, 1.2eq.) ならびにHOBt・H<sub>2</sub>O (194mg, 1.44mmol, 1.2eq.) を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (46mg, 13.6%) を得た。

MS m/z : 283. <sup>1</sup>H-NMR δ : 3.76 (2H, d, J=5.85Hz), 5.41 (1H, t, J=5.85Hz), 6.48 (2H, d, J=8.78Hz), 6.57 (2H, d, J=8.78Hz), 7.43 (1H, dd, J=1.46, 9.03Hz), 7.47 (1H, d, J=9.03Hz), 8.00 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.48 (1H, s), 9.84 (1H, s), 12.95 (1H, s)。

実施例 51 : N1-(1H-5-インダゾリル)-2-(4-ヒドロキシフェノ  
キシ) アセタミド

4-ヒドロキシフェノキシ酢酸 (200mg, 1.19mmol) ジメチルホルムアミド溶液に 5-アミノインダゾール (158mg, 1.19mmol, 1.0eq.) とWSC・HCl (274mg, 1.43mmol, 1.2eq.) ならびにHOBt・H<sub>2</sub>O (193mg, 1.43mmol, 1.2eq.) を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をクロロホルムにて洗浄した。結晶の表題化合物 (229mg, 68.0%) を得た。

MS m/z : 283. <sup>1</sup>H-NMR δ : 4.57 (2H, s), 6.7

0 (2H, d,  $J=9.03\text{ Hz}$ ), 6.86 (2H, d,  $J=9.03\text{ Hz}$ ), 7.49 (2H, s), 8.03 (1H, s), 8.13 (1H, s), 9.00 (1H, s), 9.98 (1H, s), 12.99 (1H, s)。

実施例52: N1-(1H-5-インダゾリル)-3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)プロパンアミド

3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸 (200mg, 1.03mmol) ジメチルホルムアミド溶液に5-アミノインダゾール (137mg, 1.03mmol, 1.0eq.) とWSC·HCl (237mg, 1.24mmol, 1.2eq.) ならびにHOBt·H<sub>2</sub>O (167mg, 1.24mmol, 1.2eq.) を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (98mg, 30.8%) を得た。

MS  $m/z$  : 309.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 2.58 (2H, t,  $J=7.68\text{ Hz}$ ), 2.85 (2H, t,  $J=7.68\text{ Hz}$ ), 5.95 (2H, s), 6.07 (1H, dd,  $J=1.59, 7.93\text{ Hz}$ ), 6.81 (1H, d,  $J=8.05\text{ Hz}$ ), 6.84 (1H, d,  $J=1.46\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, dd,  $J=1.71, 9.03$ ), 7.46 (1H, d,  $J=9.03\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, s), 8.11 (1H, s), 9.86 (1H, s), 12.94 (1H, s)。

実施例53: N-(2,4-ジクロロベンジル)-N'-(4-ピリジル)ウレア

2,4-ジクロロフェニル酢酸 (100mg, 0.49mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスフォルル (161mg, 0.59mmol, 1.2eq.) とトリエチルアミン (59mg, 0.59mmol, 1.2eq.) を加え、110℃にて60分攪拌した。

その後、4-アミノピリジン (46mg, 0.49mmol, 1.0eq.) とDMF少量を加え、110℃にて3時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (43 mg、29.9%) を得た。

MS  $m/z$  : 295.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 4.35 (2H, d,  $J=5.8$  Hz), 6.94 (1H, t,  $J=5.98$  Hz), 7.37 (2H, dd,  $J=1.59, 4.76$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J=8.42$  Hz), 7.44 (1H, dd,  $J=2.07, 8.42$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J=2.20$  Hz), 8.29 (2H, dd,  $J=1.46, 4.88$  Hz), 9.17 (1H, s)。

実施例 54 : N-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-N'-(4-ピリジル) ウレア

4-アミノピリジン (50 mg, 0.53 mmol) にトルエン 1 ml、DMF 少量を加え加温し溶解した。その後、2-クロロ-4-ニトロフェニルイソシアネート (105 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq.) を加え、110℃にて150分攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (72 mg、46.4%) を得た。

MS  $m/z$  : 292.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 7.57 (1H, s), 8.23 (2H, dd,  $J=2.68, 9.27$  Hz), 8.36 (2H, d,  $J=2.44$  Hz), 8.53 (2H, d,  $J=9.27$  Hz), 8.96 (1H, s), 10.09 (1H, s)。

実施例 55 : N'-(4-ピリジル)-N-(2,3,6-トリクロロベンジル) ウレア

2,3,6-トリクロロフェニル酢酸 (132 mg, 0.55 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスホリル (182 mg, 0.66 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (67 mg, 0.66 mmol, 1.2 eq.) を加え、110℃にて60分攪拌した。

その後、4-アミノピリジン (52 mg, 0.55 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110℃にて2時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチル

にて洗浄した。結晶の表題化合物 (153 mg、84.0%) を得た。

MS  $m/z$  : 330, 332.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.74 (2H, s), 7.22 (2H, dd,  $J=2.68, 8.54\text{ Hz}$ ), 7.38 (2H, dd,  $J=1.46, 5.37\text{ Hz}$ ), 8.14 (2H, d,  $J=5.61\text{ Hz}$ )。

実施例 56: N-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-N'-(4-ピリジル) ウレア

2-クロロ-6-フルオロフェニル酢酸 (104 mg, 0.55 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスホリル (182 mg, 0.66 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (67 mg, 0.66 mmol, 1.2 eq.) を加え、110°Cにて60分撹拌した。

その後、4-アミノピリジン (52 mg, 0.55 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて2時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (96 mg、62.3%) を得た。

MS  $m/z$  : 280.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.60 (2H, d,  $J=1.46\text{ Hz}$ ), 6.99 (1H, dt,  $J=7.07, 9.51\text{ Hz}$ ), 7.15-7.22 (2H, m), 7.31 (2H, dd,  $J=1.46, 4.88\text{ Hz}$ ), 8.24 (2H, dd,  $J=1.46, 4.88\text{ Hz}$ )。

実施例 57: N-(2-ブロモ-4, 6-ジフルオロベンジル)-N'-(4-ピリジル) ウレア

4-アミノピリジン (50 mg, 0.53 mmol) にトルエン1ml、DMF少量を加え加温し溶解した。その後、2-ブロモ-4, 6-ジフルオロフェニルイソシアネート (124 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq.) を加え、110°Cにて120分撹拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (107 mg、61.5%) を得た。

MS  $m/z$  : 327, 329.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 7.43 (2H, dd,

$J = 1.46, 4.88 \text{ Hz}$ ),  $7.48$  (1H, dd,  $J = 2.80, 9.88$ ),  $7.59$  (1H, dd,  $J = 1.71, 8.29 \text{ Hz}$ ),  $8.27$  (1H, s),  $8.35$  (2H, dd,  $J = 1.46, 4.88 \text{ Hz}$ ),  $9.46$  (1H, s)。

実施例 58 : N-[4-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-N'- (4-ピリジル) ウレア

4-アミノピリジン (50 mg, 0.53 mmol) にトルエン 1 ml、DMF 少量を加え加温し溶解した。その後、2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート (109 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq.) を加え、 $110^\circ\text{C}$ にて120分撹拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (69 mg、43.7%) を得た。

MS  $m/z$  : 299.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  :  $7.45$  (2H, dd,  $J = 1.59, 4.76 \text{ Hz}$ ),  $7.48-7.64$  (3H, m),  $8.34$  (1H, s),  $8.39$  (2H, dd,  $J = 1.59, 4.76 \text{ Hz}$ ),  $9.28$  (1H, s)。

実施例 59 : N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-N'- (4-ピリジル) ウレア

4-アミノピリジン (50 mg, 0.53 mmol) にトルエン 1 ml、DMF 少量を加え加温し溶解した。その後、4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート (109 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq.) を加え、 $110^\circ\text{C}$ にて120分撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (72 mg、45.3%) を得た。

MS  $m/z$  : 299.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  :  $7.43$  (2H, dd,  $J = 1.59, 4.76 \text{ Hz}$ ),  $7.56$  (1H, dt,  $J = 3.03, 8.54 \text{ Hz}$ ),  $7.62$  (1H, dd,  $J = 2.93, 9.03 \text{ Hz}$ ),  $7.86$  (1H, dd,

$J = 5.12, 8.78 \text{ Hz}$ ),  $8.28$  (1H, s),  $8.37$  (2H, dd,  $J = 1.46, 4.88 \text{ Hz}$ ),  $9.63$  (1H, s)。

実施例 60 : N-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-ピリジル)ウレア

4-アミノピリジン (50 mg, 0.53 mmol) にトルエン 1 ml、DMF 少量を加え加温し溶解した。その後、4-ブロモ-2-フルオロフェニルイソシアネート (115 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq.) を加え、 $110^{\circ}\text{C}$  にて 120 分攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (13 mg, 7.9%) を得た。

MS  $m/z$  : 309, 311.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 7.37 (1H, dt,  $J = 1.34, 8.66 \text{ Hz}$ ), 7.42 (2H, dt,  $J = 1.59, 4.76 \text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, dd,  $J = 2.32, 10.86 \text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, dt,  $J = 3.17, 8.78 \text{ Hz}$ ), 8.37 (2H, d,  $J = 6.34 \text{ Hz}$ ), 8.80 (1H, s), 9.45 (1H, s)。

実施例 61 : N-(2,6-ジフルオロベンジル)-N'-(4-ピリジル)ウレア

2,6-ジフルオロフェニル酢酸 (100 mg, 0.58 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスホリル (191 mg, 0.69 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (70 mg, 0.69 mmol, 1.2 eq.) を加え、 $110^{\circ}\text{C}$  にて 60 分攪拌した。

その後、4-アミノピリジン (55 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq.) と DMF 少量を加え、 $110^{\circ}\text{C}$  にて 2 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (87 mg, 57.0%) を得た。



MS  $m/z$  : 263.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 4.39 (2H, d,  $J=5.3$  Hz), 6.84 (1H, t,  $J=5.73$  Hz), 7.10 (2H, t,  $J=8.17$  Hz), 7.33 (2H, dd,  $J=1.59, 4.76$  Hz), 7.40 (1H, dt,  $J=1.59, 8.29$  Hz), 8.27 (2H, dd,  $J=1.59, 4.76$  Hz), 8.87 (1H, s)。

実施例62 : N-メシチルメチル-N'-(4-ピリジル)ウレア

2, 4, 6-トリメチルフェニル酢酸 (103 mg, 0.58 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスフォルル (191 mg, 0.69 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (70 mg, 0.69 mmol, 1.2 eq.) を加え、110°Cにて60分撹拌した。

その後、4-アミノピリジン (55 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて2時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (88 mg, 56.8%) を得た。

MS  $m/z$  : 270.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 2.25 (3H, s), 2.33 (6H, s), 4.39 (2H, s), 6.85 (2H, s), 7.31 (2H, dd,  $J=1.71, 4.88$  Hz), 8.19 (2H, dd,  $J=1.71, 4.88$  Hz)。

実施例63 : N-[2, 6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N'-(4-ピリジル)ウレア

2, 6-ジクロロ-4-トリフルオロメチル安息香酸 (137 mg, 0.53 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスフォルル (174 mg, 0.63 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (64 mg, 0.63 mmol, 1.2 eq.) を加え、110°Cにて60分撹拌した。

その後、4-アミノピリジン (50 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて2時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、

水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (102 mg、54.9%) を得た。

MS  $m/z$  : 349.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.63 (2H, d,  $J=5.37$  Hz), 6.87 (1H, t,  $J=5.49$  Hz), 7.34 (2H, dd,  $J=1.46, 4.88$  Hz), 7.94 (2H, s), 8.28 (2H, dd,  $J=1.34, 5.00$  Hz), 8.90 (1H, s)。

実施例 64 : N-[2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]-N'-(4-ピリジル)ウレア

2-フルオロ-6-トリフルオロメチル酢酸 (112 mg, 0.53 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスホリル (174 mg, 0.63 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (64 mg, 0.63 mmol, 1.2 eq.) を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、4-アミノピリジン (50 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて2時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (102 mg、54.9%) を得た。

MS  $m/z$  : 313.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.51 (2H, d,  $J=4.88$  Hz), 6.69 (1H, t,  $J=5.00$  Hz), 7.34 (2H, dd,  $J=1.46, 4.88$  Hz), 7.59-7.64 (3H, m), 8.28 (2H, s), 8.28 (2H, d,  $J=6.34$  Hz), 8.82 (1H, s)。

実施例 65 : 4-{[(2,6-ジクロロアニリノ)カルボニル]アミノ}ベンズアミド

4-アミノベンズアミド (113 mg, 0.73 mmol) にトルエン1ml、DMF少量を加え加温し溶解した。その後、2,6-ジクロロフェニルイソシアネート (138 mg, 0.73 mmol, 1.0 eq.) を加え、110°Cにて

150分撹拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物(205mg、86.2%)を得た。

MS  $m/z$  : 323.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 7.16 (1H, s), 7.33 (1H, t,  $J=8.17\text{ Hz}$ ), 7.51 (2H, d,  $J=8.24\text{ Hz}$ ), 7.54 (2H, d,  $J=8.29\text{ Hz}$ ), 7.80 (2H, d,  $J=8.54\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, s), 9.21 (1H, s)。

実施例66: N-(1H-3-インドリル)-N'-(4-ピリジル)ウレア

3-インドールカルボン酸(100mg, 0.62mmol)のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスフォルル(205mg, 0.75mmol, 1.2eq.)とトリエチルアミン(75mg, 0.75mmol, 1.2eq.)を加え、110℃にて60分撹拌した。

その後、4-アミノピリジン(58mg, 0.62mmol, 1.0eq.)とDMF少量を加え、110℃にて2時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、クロロホルム-メタノール]にて精製後、結晶の表題化合物(54mg、34.5%)を得た。

MS  $m/z$  : 326.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 7.02 (1H, t,  $J=7.44\text{ Hz}$ ), 7.11 (1H, t,  $J=7.56\text{ Hz}$ ), 7.35 (1H, d,  $J=8.05\text{ Hz}$ ), 7.46 (2H, dd,  $J=1.59, 4.76\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=5.12\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, s), 8.43 (2H, d,  $J=6.34\text{ Hz}$ ), 8.66 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.79 (1H, s)。

実施例67: N-(2,6-ジクロロフェニル)-N'-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリル)ウレア

4-アミノフタルイミド(86mg, 0.53mmol)にトルエン1ml、DMF少量を加え加温し溶解した。その後、2,6-ジクロロフェニルイソシアネート(100mg, 0.53mmol, 1.0eq.)を加え、110℃にて

150分撹拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物(150mg、80.6%)を得た。

MS  $m/z$  : 349.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 7.35 (1H, dd,  $J=7.81, 8.03\text{ Hz}$ ), 7.60 (2H, d,  $J=8.05\text{ Hz}$ ), 7.72 (2H, d,  $J=1.22\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J=1.22\text{ Hz}$ ), 8.50 (1H, s), 9.69 (1H, s), 11.13 (1H, s)。

実施例68: N1-(2,6-ジクロロベンジル)-N'-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドル)ウレア

2,6-ジクロロフェニル酢酸(100mg, 0.49mmol)のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスフォルル(161mg, 0.59mmol, 1.2eq.)とトリエチルアミン(59mg, 0.59mmol, 1.2eq.)を加え、110℃にて60分撹拌した。

その後、4-アミノフタルイミド(79mg, 0.49mmol, 1.0eq.)とDMF少量を加え、110℃にて3時間撹拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物(120mg、67.6%)を得た。

MS  $m/z$  : 364.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.60 (2H, d,  $J=5.37\text{ Hz}$ ), 6.78 (1H, t,  $J=5.37\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, d,  $J=7.30\text{ Hz}$ ), 7.51 (2H, d,  $J=7.81\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, dd,  $J=1.95, 8.29\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=8.29\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=1.95\text{ Hz}$ ), 9.14 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

実施例69: N-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドル)-N'-(1H-3-インドル)ウレア

3-インドール酢酸(79mg, 0.49mmol)のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスフォルル(161mg, 0.59mmol, 1.2eq.)とトリエチルアミン(59mg, 0.59mmol, 1.2eq.)を加え、110℃にて60分撹拌した。

その後、4-アミノフタルイミド (79 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq.) と DMF 少量を加え、110℃にて3時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査を TLC プレパラート [クロロホルム-アセトン] にて精製後、結晶の表題化合物 (30 mg, 19.1%) を得た。

MS  $m/z$  : 320.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 7.02 (1H, t,  $J=7.56\text{ Hz}$ ), 7.11 (1H, t,  $J=7.56\text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, d,  $J=7.81\text{ Hz}$ ), 7.35 (1H, d,  $J=8.05\text{ Hz}$ ), 7.54 (2H, d,  $J=7.81\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, dd,  $J=1.83, 8.17\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J=8.05\text{ Hz}$ ), 8.12 (1H, d,  $J=1.22$ ), 9.35 (1H, s), 10.81 (1H, s), 11.11 (1H, s)。

実施例70: N-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドルル)-N'-(1H-5-インドルル)ウレア

5-インドール酢酸 (79 mg, 0.49 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスフォルル (161 mg, 0.59 mmol, 1.2 eq.) と トリエチルアミン (59 mg, 0.59 mmol, 1.2 eq.) を加え、110℃にて60分撹拌した。

その後、4-アミノフタルイミド (79 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq.) と DMF 少量を加え、110℃にて3時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査を TLC プレパラート [クロロホルム-アセトン] にて精製後、結晶の表題化合物 (50 mg, 31.9%) を得た。

MS  $m/z$  : 320.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 6.36-6.39 (1H, m), 7.29-7.34 (3H, m), 7.64-7.75 (3H, m), 8.07 (1H, d,  $J=1.46\text{ Hz}$ ), 8.64 (1H, s), 9.29 (1H, s), 10.98 (1H, s), 11.11 (1H, s)。

実施例 7 1 : N - ( 2 - ニトロベンジル ) - N' - ( 4 - ピリジル ) ウレア

4 - アミノピリジン ( 80 mg, 0.85 mmol ) にトルエン 1 ml、DMF 少量を加え加温し溶解した。その後、2 - ニトロフェニルイソシアネート ( 139 mg, 0.85 mmol, 1.0 eq. ) を加え、110℃にて150分攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 ( 170 mg、77.8% ) を得た。

MS  $m/z$  : 258.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 7.26 (1H, dt,  $J=1.22, 7.08\text{ Hz}$ ), 7.46 (2H, dd,  $J=1.59, 4.76\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, dt,  $J=1.59, 7.20\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, dd,  $J=1.59, 8.42\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, dd,  $J=1.34, 8.42\text{ Hz}$ ), 8.40 (2H, dd,  $J=1.59, 4.76\text{ Hz}$ ), 9.69 (1H, s), 10.16 (1H, s)。

実施例 7 2 : N 1 - ( 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 5 - イソインドリル ) - N' - フェニルウレア

4 - アミノフタルイミド ( 80 mg, 0.50 mmol ) にトルエン 1 ml、DMF 少量を加え加温し溶解した。その後、フェニルイソシアネート ( 59 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq. ) を加え、110℃にて150分攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 ( 95 mg、68.3% ) を得た。

MS  $m/z$  : 281.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 7.01 (1H, t,  $J=7.32\text{ Hz}$ ), 7.31 (2H, t,  $J=7.93\text{ Hz}$ ), 7.48 (2H, dd,  $J=0.98, 8.54\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, dd,  $J=1.83, 8.17\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=8.29\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=1.46\text{ Hz}$ ), 8.89 (1H, s), 9.36 (1H, s), 11.14 (1H, s)。

実施例 7 3 : N - ベンジル - N' - ( 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - 5 - イソインドリル ) ウレア

4 - アミノフタルイミド ( 80 mg, 0.50 mmol ) にトルエン 1 ml、

DMF少量を加え加温し溶解した。その後、ベンジルイソシアネート (66 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.) を加え、110℃にて150分攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (96 mg, 65.7%) を得た。

MS  $m/z$  : 295.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 4.33 (2H, d,  $J=4.39$  Hz), 6.90 (1H, t,  $J=5.98$  Hz), 7.22–7.35 (5H, m), 7.61 (1H, dd,  $J=1.83, 8.17$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J=8.29$  Hz), 8.02 (1H, dd,  $J=0.49, 1.95$  Hz), 9.30 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

実施例 74 : N-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソイン  
ドリル)-N'-プロピルウレア

4-アミノフタルイミド (80 mg, 0.50 mmol) にトルエン1ml、DMF少量を加え加温し溶解した。その後、n-プロピルイソシアネート (42 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.) を加え、110℃にて150分攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をTLCプレパラート [クロロホルム-アセトン] にて精製後、結晶の表題化合物 (35 mg, 28.9%) を得た。

MS  $m/z$  : 247.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 0.88 (3H, t,  $J=7.44$  Hz), 1.41–1.51 (2H, m), 3.07 (2H, q,  $J=5.60$  Hz), 6.40 (1H, t,  $J=5.60$  Hz), 7.58 (1H, dd,  $J=2.07, 8.17$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J=8.29$  Hz), 8.00 (1H, d,  $J=1.71$  Hz), 9.14 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

実施例 75 : N-シクロヘキシルメチル-N'-(4-ピリジル)ウレア

シクロヘキシル酢酸 (100 mg, 0.70 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスホリル (232 mg, 0.85 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (85 mg, 0.85 mmol, 1.2 eq.) を加え、1

10℃にて60分撹拌した。

その後、4-アミノピリジン (66 mg, 0.70 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110℃にて150分撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (13 mg, 7.9%) を得た。

MS  $m/z$  : 234.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 0.84–0.96 (2H, m), 1.09–1.25 (3H, m), 1.33–1.45 (1H, m), 1.58–1.72 (5H, m), 2.94 (2H, t,  $J=6.22\text{ Hz}$ ), 6.37 (1H, t,  $J=5.73\text{ Hz}$ ), 7.34 (2H, dd,  $J=1.46, 4.88\text{ Hz}$ ), 8.26 (2H, dd,  $J=1.59, 4.76\text{ Hz}$ ), 8.80 (1H, s)。

実施例 76 : N-シクロヘキシルメチル-N'-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル) ウレア

シクロヘキシル酢酸 (100 mg, 0.70 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスホリル (232 mg, 0.85 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (85 mg, 0.85 mmol, 1.2 eq.) を加え、110℃にて60分撹拌した。

その後、4-アミノフタルイミド (114 mg, 0.70 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110℃にて150分撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をTLCプレート [クロロホルム-アセトン] にて精製後、結晶の表題化合物 (46 mg, 21.7%) を得た。

MS  $m/z$  : 301.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 0.85–0.96 (2H, m), 1.07–1.26 (3H, m), 1.35–1.47 (1H, m), 1.58–1.73 (5H, m), 2.97 (2H, t,  $J=6.22\text{ Hz}$ ), 6.42 (1H, t,  $J=5.73\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, dd,  $J=1.95, 8.$



2.9 Hz), 7.66 (1H, d,  $J=8.30$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J=1.71$  Hz), 9.11 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

実施例 77: N-(4-ピリジル)-N'-(2,4,6-トリフルオロベンジル) ウレア

2,4,6-トリフルオロフェニル酢酸 (100 mg, 0.53 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスホリル (174 mg, 0.63 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (64 mg, 0.63 mmol, 1.2 eq.) を加え、110°Cにて60分撹拌した。

その後、4-アミノピリジン (50 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて2時間撹拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (80 mg, 56.5%) を得た。

MS  $m/z$  : 269.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.34 (2H, d,  $J=5.61$  Hz), 6.86 (1H, t,  $J=5.61$  Hz), 7.19 (2H, t,  $J=8.78$  Hz), 7.33 (2H, dd,  $J=1.59, 4.88$  Hz), 8.28 (2H, dd,  $J=1.58, 4.88$  Hz), 8.88 (1H, s)。

実施例 78: N-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドル) -N'-(3-ニトロフェニル) ウレア

4-アミノピリジン (80 mg, 0.85 mmol) にトルエン1ml、DMF少量を加え加温し溶解した。その後、3-ニトロフェニルイソシアネート (81 mg, 0.85 mmol, 1.0 eq.) を加え、110°Cにて180分撹拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (150 mg, 93%) を得た。

MS  $m/z$  : 326.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 7.60 (1H, t,  $J=8.17$  Hz), 7.71-7.80 (3H, m), 7.85-7.89 (1H, m), 8.04-8.06 (1H, m), 8.56 (1H, t,  $J=0.85$  Hz), 9.46 (1H, s), 9.55 (1H, s), 11.17 (1H, s)。

実施例 79: N-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソイン

ドリル) -N' - (4-アミノフェニル) ウレア

実施例 78 の化合物 (84 mg, 0.26 mmol) の DMF 溶液に水酸化パラジウム少量を加え、水素置換し室温にて 1 時間攪拌した。

反応終了後、セライトろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。ろ液を水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。結晶の表題化合物 (44 mg, 57.9%) を得た。

MS  $m/z$  : 296.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 5.05 (2H, s), 6.23 (1H, dd,  $J=1.71, 7.81\text{ Hz}$ ), 6.58 (1H, dd,  $J=1.46, 7.81\text{ Hz}$ ), 6.78 (1H, t,  $J=2.07\text{ Hz}$ ), 6.92 (1H, t,  $J=7.93\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, dd,  $J=1.83, 8.17\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=8.05\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=1.95\text{ Hz}$ ), 8.58 (1H, s), 9.24 (1H, s), 11.12 (1H, s)。

実施例 80 : N - (2, 6-ジクロロベンジル) -N' - (4-ピリジル) ウレア

2, 6-ジクロロフェニル酢酸 (150 mg, 0.73 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスホリル (242 mg, 0.88 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (89 mg, 0.88 mmol, 1.2 eq.) を加え、110°Cにて 60 分攪拌した。

その後、4-アミノピリジン (69 mg, 0.73 mmol, 1.0 eq.) と DMF 少量を加え、110°Cにて 2 時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (76 mg, 32.4%) を得た。

MS  $m/z$  : 296.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 6.08 (2H, d,  $J=5.37\text{ Hz}$ ), 6.73 (1H, t,  $J=5.37\text{ Hz}$ ), 7.34 (2H, dd,  $J=1.58, 4.88\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, dd,  $J=1.22, 7.32\text{ Hz}$ ), 7.51 (2H, d,  $J=7.81\text{ Hz}$ ), 8.28 (2H, dd,  $J=1.71, 4.88\text{ Hz}$ ), 8.84 (1H, s)。

実施例 81 : N - (6-クロロ-1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-

5-イソインドリル)-N'-(2,6-ジクロロベンジル)ウレア

2,6-ジクロロフェニル酢酸 (150 mg, 0.73 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスフォル (242 mg, 0.88 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (89 mg, 0.88 mmol, 1.2 eq.) を加え、110℃にて60分撹拌した。

その後、4-アミノ-5-クロロフタルイミド (130 mg, 0.66 mmol, 0.9 eq.) とDMF少量を加え、110℃にて3時間撹拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。得られた結晶をTLCプレパラートを用い [クロロホルム-メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (11 mg, 3.8%) を得た。

MS  $m/z$  : 397. 399.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 4.60-4.64 (2 H, m), 7.36-7.46 (3 H, m), 7.54 (2 H, d,  $J=7.8$  1 Hz), 7.87 (1 H, s), 8.71 (1 H, s), 11.28 (1 H, s)。

実施例82 : N-(2-クロロベンジル)-N'-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)ウレア

2-クロロフェニル酢酸 (85 mg, 0.50 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスフォル (165 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (61 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.) を加え、110℃にて60分撹拌した。

その後、4-アミノフタルイミド (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110℃にて2時間撹拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (37 mg, 22.6%) を得た。

MS  $m/z$  : 329.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 4.40 (2 H, d,  $J=5.6$  1 Hz), 6.94 (1 H, t,  $J=5.98$  Hz), 7.28-7.38 (2 H, m), 7.41 (1 H, dd,  $J=1.71$ , 7.56 Hz), 7.46 (1 H, dd,  $J=1.71$ , 7.56 Hz), 7.61 (1 H, dd,  $J=1.83$ , 8.17 Hz), 7.68 (1 H, d,  $J=8.54$  Hz), 8.01

(1H, d,  $J=1.46\text{ Hz}$ ), 9.42 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

実施例 83 : N-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-N'-(1,3-ジ  
オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-6-イソインドリル)ウレア

2-クロロ-6-フルオロフェニル酢酸 (94 mg, 0.50 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスホリル (165 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (61 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.) を加え、110℃にて60分撹拌した。

その後、4-アミノフタルイミド (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110℃にて2時間撹拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (58 mg, 33.5%) を得た。

MS  $m/z$  : 346, 348.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 4.49 (2H, d,  $J=4.15\text{ Hz}$ ), 6.84 (1H, t,  $J=5.49\text{ Hz}$ ), 7.25 (1H, dt,  $J=1.59, 7.81\text{ Hz}$ ), 7.32-7.43 (2H, m), 7.55 (1H, dd,  $J=1.83, 8.17\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J=8.29\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=1.95\text{ Hz}$ ), 9.15 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

実施例 84 : N-ベンジル-N'-(1H-5-インダゾリル)ウレア

5-アミノインダゾール (67 mg, 0.50 mmol) にトルエン1ml、DMF少量を加え加温し溶解した。その後、ベンジルイソシアネート (66 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.) を加え、110℃にて180分撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られた残査にメタノールを加えろ過した。結晶の表題化合物 (21 mg, 15.9%) を得た。

MS  $m/z$  : 266.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 4.31 (2H, d,  $J=5.85\text{ Hz}$ ), 6.53 (1H, t,  $J=5.85\text{ Hz}$ ), 7.21-7.28 (2H, m), 7.29-7.36 (3H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.7$

8 Hz), 7.85 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.46 (1H, s), 12.84 (1H, s)。

実施例 85 : N-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソイン  
ドリル)-N'-(1-ナフチルメチル)ウレア

1-ナフチル酢酸 (115 mg, 0.62 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスフォルル (204 mg, 0.74 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (75 mg, 0.74 mmol, 1.2 eq.) を加え、110°Cにて60分撹拌した。

その後、4-アミノフタルイミド (100 mg, 0.62 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて2時間半撹拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (91 mg, 42.7%) を得た。

MS m/z : 345. <sup>1</sup>H-NMR δ : 4.80 (2H, d, J=4.39 Hz), 6.95 (1H, t, J=5.73 Hz), 7.47-7.62 (5H, m), 7.67 (1H, d, J=8.29 Hz), 7.87 (1H, dd, J=1.95, 7.32 Hz), 7.96 (1H, dd, J=1.46, 8.05 Hz), 8.04 (1H, d, J=1.22 Hz), 8.14 (1H, d, J=8.54 Hz), 9.27 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

実施例 86 : N-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソイン  
ドリル)-N'-(2-ニトロベンジル)ウレア

2-ニトロフェニル酢酸 (90 mg, 0.50 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスフォルル (165 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (61 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.) を加え、110°Cにて60分撹拌した。

その後、4-アミノフタルイミド (81 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて2時間撹拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。さらにクロロホルム-メタノール溶液にて洗浄した。結晶の表題化合物 (11 mg, 6.5%) を得た。

MS  $m/z$  : 340.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 4.61 (2H, d,  $J=5.3$  Hz), 7.00 (1H, t,  $J=5.73$  Hz), 7.53–7.70 (4H, m), 7.76 (1H, t,  $J=7.44$  Hz), 8.00 (1H, s), 8.06 (1H, d,  $J=7.44$  Hz), 9.48 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

実施例 87 :  $\text{N}'-(2\text{-アミノベンジル})-\text{N}'-(1,3\text{-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル})$  ウレア

実施例 86 の化合物 (4-アミノフタルイミドが混合) の結晶 (100 mg, 0.29 mmol) の DMF 溶液に水酸化パラジウム (スパチュラ小 1) を加え、水素置換し室温にて 60 分攪拌した。

反応終了後、セライトろ過し酢酸エチルにて洗浄後、ろ液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られた残査にメタノールを加えろ過した。結晶の表題化合物 (27 mg, 29.7%) を得た。

MS  $m/z$  : 310.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 4.19 (2H, d,  $J=5.3$  Hz), 5.09 (2H, s), 6.52 (1H, t,  $J=7.32$  Hz), 6.63 (1H, d,  $J=7.32$  Hz), 6.72 (1H, t,  $J=5.73$  Hz), 6.97 (1H, dt,  $J=1.46, 7.56$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J=7.56$  Hz), 7.59 (1H, dd,  $J=1.95, 8.29$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J=8.29$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J=1.95$  Hz), 9.28 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

実施例 88 :  $\text{N}-(2,4\text{-ジクロロベンジル})-\text{N}'-(1,3\text{-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル})$  ウレア

2,4-ジクロロフェニル酢酸 (101 mg, 0.49 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスフォリル (162 mg, 0.59 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (60 mg, 0.59 mmol, 1.2 eq.) を加え、110°Cにて 60 分攪拌した。

その後、4-アミノフタルイミド (80 mg, 0.49 mmol, 1.0 e

q.) と DMF 少量を加え、110℃にて2時間半撹拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。得られた結晶をクロロホルム-メタノール溶液にて洗浄後、結晶の表題化合物 (9 mg、5.0%) を得た。

MS  $m/z$  : 363, 365.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.37 (2H, d,  $J=4.88\text{ Hz}$ ), 6.99 (1H, t,  $J=5.22\text{ Hz}$ ), 7.38–7.44 (2H, m), 7.57–7.63 (2H, m), 7.68 (1H, d,  $J=8.29\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, s), 9.46 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

実施例 89: N-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドル) -N'-(2,3,6-トリクロロベンジル) ウレア

2,3,6-トリクロロフェニル酢酸 (118 mg, 0.49 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスホリル (162 mg, 0.59 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (60 mg, 0.59 mmol, 1.2 eq.) を加え、110℃にて60分撹拌した。

その後、4-アミノフタルイミド (80 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq.) と DMF 少量を加え、110℃にて2時間半撹拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (57 mg、29.1%) を得た。

MS  $m/z$  : 397, 399.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.63–4.66 (2H, m), 6.87 (1H, t,  $J=5.24\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, d,  $J=8.54\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, dd,  $J=1.95, 8.05\text{ Hz}$ ), 7.67 (2H, d,  $J=8.54\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=1.71\text{ Hz}$ ), 9.14 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

実施例 90: N-(2,6-ジフルオロベンジル) -N'-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドル) ウレア

2,6-ジフルオロフェニル酢酸 (101 mg, 0.49 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスホリル (162 mg, 0.59 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (60 mg, 0.59 mmol, 1.2 eq.)

を加え、110℃にて60分撹拌した。

その後、4-アミノフタルイミド (80 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110℃にて2時間半撹拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。得られた結晶をクロロホルム-メタノール溶液にて洗浄後、結晶の表題化合物 (10 mg, 6.1%) を得た。

MS  $m/z$  : 331.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 4.64 (2H, d,  $J=4.64$  Hz), 6.88 (1H, t,  $J=5.73$  Hz), 7.11 (2H, t,  $J=8.05$  Hz), 7.56 (1H, dd,  $J=1.83, 8.29$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J=8.29$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J=1.71$  Hz), 9.15 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

実施例91 : N-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドル) -N'-[2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]ウレア

2-フルオロ-6-トリフルオロメチルフェニル酢酸 (104 mg, 0.49 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスホリル (163 mg, 0.59 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (60 mg, 0.59 mmol, 1.2 eq.) を加え、110℃にて60分撹拌した。

その後、4-アミノフタルイミド (80 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110℃にて2時間半撹拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。得られた結晶をクロロホルム-メタノール溶液にて洗浄後、結晶の表題化合物 (18 mg, 9.6%) を得た。

MS  $m/z$  : 381.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 4.53 (2H, s), 6.74 (1H, t,  $J=5.49$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J=1.71, 8.29$  Hz), 7.60-7.64 (3H, m), 7.67 (1H, d,  $J=8.29$  Hz), 8.00 (1H, d,  $J=1.71$  Hz), 9.11 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

実施例92 : N-ベンジル-N'-(4-ピリジル)ウレア

4-アミノピリジン (50 mg, 0.53 mmol) にトルエン1ml、DM



F少量を加え加温し溶解した。その後、ベンジルイソシアネート (71 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq.) を加え、110℃にて120分撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (18 mg, 15.0%) を得た。

MS  $m/z$  : 227.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.31 (2H, d,  $J=5.85$  Hz), 6.85 (1H, t,  $J=5.85$  Hz), 7.24 (1H, tt,  $J=1.71, 6.83$  Hz), 7.28–7.36 (4H, m), 7.37 (2H, dd,  $J=1.56, 4.76$  Hz), 8.28 (2H, d,  $J=6.10$  Hz), 9.01 (1H, s)。

#### 実施例 93: N-(2-ニトロベンジル)-N'-(4-ピリジル) ウレア

2-ニトロフェニル酢酸 (96 mg, 0.53 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスホリル (175 mg, 0.64 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (65 mg, 0.64 mmol, 1.2 eq.) を加え、110℃にて60分撹拌した。

その後、4-アミノピリジン (50 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110℃にて2時間半撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (25 mg, 17.4%) を得た。

MS  $m/z$  : 272, 273.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.58 (2H, d,  $J=6.10$  Hz), 6.96 (1H, t,  $J=6.10$  Hz), 7.35 (2H, dd,  $J=1.59, 4.76$  Hz), 7.55 (1H, dt,  $J=1.46, 7.80$  Hz), 7.61 (1H, dd,  $J=1.10, 7.68$  Hz), 7.75 (1H, dt,  $J=1.46, 7.56$  Hz), 8.05 (1H, dd,  $J=1.46, 8.17$  Hz), 8.29 (2H, d,  $J=6.34$  Hz), 9.20 (1H, s)。

実施例 94 : N-(2-クロロベンジル)-N'-(4-ピリジル) ウレア

2-クロロフェニル酢酸 (91 mg, 0.53 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスホリル (175 mg, 0.64 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (65 mg, 0.64 mmol, 1.2 eq.) を加え、110℃にて60分撹拌した。

その後、4-アミノピリジン (50 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110℃にて2時間半撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (53 mg, 38.1%) を得た。

MS  $m/z$  : 262.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 4.38 (2H, d,  $J=6.10$  Hz), 6.90 (1H, t,  $J=5.85$  Hz), 7.28-7.41 (4H, m), 7.37 (2H, dd,  $J=1.46, 4.88$  Hz), 7.45 (1H, dd,  $J=1.46, 7.68$  Hz), 8.29 (2H, dd,  $J=1.46, 4.88$  Hz), 9.13 (1H, s)。

実施例 95 : N-(2,6-ジフルオロベンジル)-N'-(1H-5-インダゾリル) ウレア

2,6-ジフルオロフェニル酢酸 (129 mg, 0.75 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスホリル (248 mg, 0.90 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (91 mg, 0.90 mmol, 1.2 eq.) を加え、110℃にて60分撹拌した。

その後、5-アミノインダゾール (100 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110℃にて2時間半撹拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (14 mg, 6.2%) を得た。

MS  $m/z$  : 302.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 4.39 (2H, d,  $J=5.85$  Hz), 6.51 (1H, t,  $J=5.73$  Hz), 7.10 (2H, t,  $J=8.17$  Hz), 7.21 (1H, dd,  $J=1.95, 8.78$  Hz), 7.

3.5–7.44 (2H, m), 7.83 (1H, d,  $J=1.22$  Hz), 7.92–8.1 (1H, d,  $J=0.98$  Hz), 8.36 (1H, s), 12.83 (1H, s)。

実施例 96 : N-[2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル]-N'-(1H-5-インダゾリル)ウレア

2-フルオロ-6-トリフルオロフェニル酢酸 (158 mg, 0.75 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスホリル (248 mg, 0.90 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (91 mg, 0.90 mmol, 1.2 eq.) を加え、110℃にて60分撹拌した。

その後、5-アミノインダゾール (100 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq.) と DMF 少量を加え、110℃にて2時間半撹拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (12 mg, 4.5%) を得た。

MS  $m/z$  : 352.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 4.52 (2H, d,  $J=5.12$  Hz), 6.36 (1H, t,  $J=5.37$  Hz), 7.21 (1H, dd,  $J=1.83, 8.78$  Hz), 7.40 (1H, d,  $J=8.78$  Hz), 7.59–7.64 (3H, m), 7.84 (1H, d,  $J=1.22$  Hz), 8.35 (1H, s), 12.84 (1H, s)。

実施例 97 : N-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロベンジル)-N'-(4-ピリジル)ウレア

2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル酢酸 (100 mg, 0.44 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスホリル (146 mg, 0.53 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (54 mg, 0.53 mmol, 1.2 eq.) を加え、110℃にて60分撹拌した。

その後、4-アミノピリジン (42 mg, 0.44 mmol, 1.0 eq.) と DMF 少量を加え、110℃にて2時間半撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール]

ール]にて精製後、結晶の表題化合物(52mg, 36.9%)を得た。

MS  $m/z$  : 317.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.43 (2H, d,  $J=4.8$  Hz), 7.01 (1H, t,  $J=5.73$  Hz), 7.34 (2H, dd,  $J=1.46, 4.88$  Hz), 8.28 (2H, d,  $J=6.34$  Hz), 9.00 (1H, s)。

実施例98: N-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドル) -N'-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジル)ウレア

2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル酢酸(158mg, 0.75mmol)のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスフォルル(248mg, 0.90mmol, 1.2eq.)とトリエチルアミン(91mg, 0.90mmol, 1.2eq.)を加え、110℃にて60分撹拌した。

その後、4-アミノフタルイミド(59mg, 0.75mmol, 1.0eq.)とDMF少量を加え、110℃にて2時間半撹拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物(12mg, 7.0%)を得た。

MS  $m/z$  : 385.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.45 (2H, d,  $J=5.12$  Hz), 7.07 (1H, t,  $J=5.98$  Hz), 7.58 (1H, dd,  $J=1.71, 8.05$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J=8.05$  Hz), 7.97 (1H, d,  $J=1.95$  Hz), 9.30 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

実施例99: N-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドル) -N'-(2,4,6-トリフルオロベンジル)ウレア

2,4,6-トリフルオロフェニル酢酸(114mg, 0.60mmol)のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスフォルル(198mg, 0.72mmol, 1.2eq.)とトリエチルアミン(73mg, 0.72mmol, 1.2eq.)を加え、110℃にて60分撹拌した。

その後、4-アミノフタルイミド(97mg, 0.60mmol, 1.0eq.)とDMF少量を加え、110℃にて2時間半撹拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチル

にて洗浄した。結晶の表題化合物 (97 mg、46.4%) を得た。

MS  $m/z$  : 349.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.36 (2H, d,  $J=4.64$  Hz), 6.91 (1H, t,  $J=5.73$  Hz), 7.19 (2H, t,  $J=8.66$  Hz), 7.57 (1H, dd,  $J=1.71, 8.05$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J=8.29$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J=1.71$  Hz), 9.17 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

実施例100: N-(2,4-ジクロロベンジル)-N'-(1H-5-インダゾリル)ウレア

2,4-ジクロロフェニル酢酸 (154 mg, 0.75 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスフォルル (248 mg, 0.90 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (91 mg, 0.90 mmol, 1.2 eq.) を加え、110°Cにて60分撹拌した。

その後、5-アミノインダゾール (100 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて2時間半撹拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (12 mg、4.8%) を得た。

MS  $m/z$  : 334, 336.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.35 (2H, d,  $J=5.86$  Hz), 6.64 (1H, t,  $J=5.86$  Hz), 7.26 (1H, dd,  $J=1.71, 8.90$  Hz), 7.39-7.47 (3H, m), 7.61 (1H, d,  $J=1.71$  Hz), 7.85 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.63 (1H, s), 12.85 (1H, s)。

実施例101: N-(1H-5-インダゾリル)-N'-(2,3,6-トリクロロベンジル)ウレア

2,3,6-トリクロロフェニル酢酸 (180 mg, 0.75 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスフォルル (248 mg, 0.90 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (91 mg, 0.90 mmol, 1.2 eq.) を加え、110°Cにて60分撹拌した。

その後、5-アミノインダゾール (100 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて2時間半撹拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物（10 mg、3.6%）を得た。

MS  $m/z$  : 368, 370.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 4.62 (2H, d,  $J=5.37\text{ Hz}$ ), 6.51 (1H, t,  $J=5.49\text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, d,  $J=8.78\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=9.03\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, d,  $J=8.78\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J=8.78\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.38 (1H, s), 12.84 (1H, s)。

実施例102 : N-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-N'-(1H-5-インダゾリル)ウレア

2-クロロ-6-フルオロフェニル酢酸（142 mg, 0.75 mmol）のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスホリル（248 mg, 0.90 mmol, 1.2 eq.）とトリエチルアミン（91 mg, 0.90 mmol, 1.2 eq.）を加え、110℃にて60分撹拌した。

その後、5-アミノインダゾール（100 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq.）とDMF少量を加え、110℃にて2時間半撹拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物（12 mg、5.0%）を得た。

MS  $m/z$  : 317, 319.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 4.47 (2H, d,  $J=5.61\text{ Hz}$ ), 6.48 (1H, t,  $J=5.61\text{ Hz}$ ), 7.18-7.28 (2H, m), 7.34-7.43 (3H, m), 7.84 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.39 (1H, s), 12.84 (1H, s)。

実施例103 : N-(1H-5-インダゾリル)-N'-(2,4,6-トリフルオロベンジル)ウレア

2,4,6-トリフルオロフェニル酢酸（143 mg, 0.75 mmol）のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスホリル（248 mg, 0.90 mmol, 1.2 eq.）とトリエチルアミン（91 mg, 0.90 mmol, 1.2 eq.）を加え、110℃にて60分撹拌した。

その後、5-アミノインダゾール（100 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq.）

q.) と DMF 少量を加え、110℃にて3時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (23 mg、9.6%) を得た。

MS  $m/z$  : 320.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 4.34 (2H, d,  $J=5.6$  1Hz), 6.53 (1H, t,  $J=5.86$  Hz), 7.18 (2H, t,  $J=8.78$  Hz), 7.21 (1H, dd,  $J=1.95, 8.78$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J=9.03$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J=0.98$  Hz), 7.92 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.36 (1H, s), 12.83 (1H, s)。

実施例 104 : N-(2-クロロベンジル)-N'-(1H-5-インダゾリル) ウレア

2-クロロフェニル酢酸 (128 mg, 0.75 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスホリル (248 mg, 0.90 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (91 mg, 0.90 mmol, 1.2 eq.) を加え、110℃にて60分攪拌した。

その後、5-アミノインダゾール (100 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq.) と DMF 少量を加え、110℃にて3時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (19 mg、8.4%) を得た。

MS  $m/z$  : 300.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 4.38 (2H, d,  $J=5.6$  1Hz), 6.60 (1H, t,  $J=5.98$  Hz), 7.25-7.37 (3H, m), 7.39-7.44 (2H, m), 7.45 (1H, dd,  $J=1.46, 7.81$  Hz), 7.85 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.59 (1H, s), 12.84 (1H, s)。

実施例 105 : N-シクロヘキシルメチル-N'-(1H-5-インダゾリル) ウレア

シクロヘキシル酢酸 (107 mg, 0.75 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスホリル (248 mg, 0.90 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (91 mg, 0.90 mmol, 1.2 eq.) を加え、1

10℃にて60分撹拌した。

その後、5-アミノインダゾール(100mg, 0.75mmol, 1.0eq.)とDMF少量を加え、110℃にて3時間撹拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物(15mg, 7.4%)を得た。

MS  $m/z$  : 272.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 0.91 (2H, q,  $J=11.22\text{Hz}$ ), 1.10–1.26 (2H, m), 1.32–1.44 (1H, m), 1.59–1.74 (6H, m), 2.95 (2H, t,  $J=5.86\text{Hz}$ ), 6.07 (1H, t,  $J=5.73\text{Hz}$ ), 7.23 (1H, d,  $J=9.03\text{Hz}$ ), 7.39 (1H, d,  $J=8.78\text{Hz}$ ), 7.83 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.28 (1H, s), 12.82 (1H, s)。

実施例106: N-(2,6-ジクロロベンジル)-N'-(1H-5-インダゾリル)ウレア

2,6-ジクロロフェニル酢酸(123mg, 0.60mmol)のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスホリル(198mg, 0.72mmol, 1.2eq.)とトリエチルアミン(73mg, 0.72mmol, 1.2eq.)を加え、110℃にて60分撹拌した。

その後、5-アミノインダゾール(80mg, 0.60mmol, 1.0eq.)とDMF少量を加え、110℃にて2時間半撹拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物(7mg, 3.5%)を得た。

MS  $m/z$  : 334, 336.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.58 (2H, d,  $J=4.88\text{Hz}$ ), 6.40 (1H, t,  $J=5.24\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, dd,  $J=1.83, 8.90\text{Hz}$ ), 7.34–7.42 (2H, m), 7.51 (2H, d,  $J=8.05\text{Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.38 (1H, s), 12.84 (1H, s)。

実施例107: N-(1H-5-インダゾリル)-N'-(1-ナフチルメチル)ウレア

1-ナフチル酢酸(140mg, 0.75mmol)のトルエン溶液にアジ化



ジフェニルフォスフォルル (248 mg, 0.90 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (91 mg, 0.90 mmol, 1.2 eq.) を加え、110°Cにて60分撹拌した。

その後、5-アミノインダゾール (100 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて3時間撹拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物 (20 mg, 8.4%) を得た。

MS  $m/z$  : 316.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 4.78 (2H, d,  $J=5.61\text{ Hz}$ ), 5.78 (1H, t,  $J=5.61\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, dd,  $J=1.95, 8.78\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.78\text{ Hz}$ ), 7.47–7.62 (4H, m), 7.84–7.88 (2H, m), 7.93–7.98 (2H, m), 8.16 (1H, d,  $J=8.29\text{ Hz}$ ), 8.45 (1H, s), 12.85 (1H, s)。

実施例108 : N-(ピリジル)-N'-(2,3,6-トリフルオロベンジル) ウレア

2,3,6-トリフルオロフェニル酢酸 (100 mg, 0.53 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスフォルル (173 mg, 0.63 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (64 mg, 0.63 mmol, 1.2 eq.) を加え、110°Cにて60分撹拌した。

その後、4-アミノピリジン (50 mg, 0.53 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて3時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (62 mg, 42.2%) を得た。

MS  $m/z$  : 281.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 4.41 (2H, d,  $J=5.61\text{ Hz}$ ), 6.94 (1H, t,  $J=5.86\text{ Hz}$ ), 7.10–7.17 (1H, m), 7.34 (2H, dd,  $J=1.59, 4.76\text{ Hz}$ ), 7.42–7.47 (1H, m), 8.28 (2H, dd,  $J=1.46, 4.88\text{ Hz}$ ),

8.94 (1H, s)。

実施例109：N-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)-N'-(2,3,6-トリフルオロベンジル)ウレア

2,3,6-トリフルオロフェニル酢酸(100mg, 0.53mmol)のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスホリル(173mg, 0.63mmol, 1.2eq.)とトリエチルアミン(64mg, 0.63mmol, 1.2eq.)を加え、110℃にて60分撹拌した。

その後、4-アミノフタルイミド(85mg, 0.53mmol, 1.0eq.)とDMF少量を加え、110℃にて3時間撹拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶の表題化合物(100mg、54.6%)を得た。

MS m/z : 349. <sup>1</sup>H-NMR δ: 4.43 (2H, d, J=5.37Hz), 6.98 (1H, t, J=5.86Hz), 7.11-7.18 (1H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 7.58 (1H, dd, J=1.83, 8.05Hz), 7.66 (1H, d, J=8.05Hz), 7.98 (1H, d, J=1.46Hz), 9.21 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

実施例110：N-(1H-5-インダゾリル)-N'-(2,3,6-トリフルオロベンジル)ウレア

2,3,6-トリフルオロフェニル酢酸(100mg, 0.53mmol)のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスホリル(173mg, 0.63mmol, 1.2eq.)とトリエチルアミン(64mg, 0.63mmol, 1.2eq.)を加え、110℃にて60分撹拌した。

その後、5-アミノインダゾール(70mg, 0.53mmol, 1.0eq.)とDMF少量を加え、110℃にて3時間撹拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶(15mg、8.9%)を得た。

MS m/z : 320. <sup>1</sup>H-NMR δ: 4.41 (2H, d, J=5.61Hz), 6.62 (1H, t, J=5.86Hz), 7.10-7.17 (1

H, m), 7.21 (1H, dd,  $J=1.83, 8.78$  Hz), 7.40 (1H, d,  $J=8.78$  Hz), 7.40–7.48 (1H, m), 7.82 (1H, d,  $J=1.71$  Hz), 7.92 (1H, s), 8.41 (1H, s), 12.85 (1H, s)。

実施例 111 : N-(3-ニトロベンジル)-N'-(4-ピリジル)ウレア

3-ニトロフェニル酢酸 (100 mg, 0.55 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスホリル (182 mg, 0.66 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (67 mg, 0.66 mmol, 1.2 eq.) を加え、110℃にて60分撹拌した。

その後、4-アミノピリジン (52 mg, 0.55 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110℃にて3時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、結晶の表題化合物 (25 mg, 16.7%) を得た。

MS  $m/z$  : 273.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 4.41 (2H, d,  $J=6.10$  Hz), 7.07 (1H, t,  $J=5.98$  Hz), 7.38 (2H, dd,  $J=1.59, 4.76$  Hz), 7.64 (1H, t,  $J=7.81$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J=7.81$  Hz), 8.12 (1H, dd,  $J=1.46, 8.05$  Hz), 8.17 (1H, s), 8.29 (2H, dd,  $J=1.46, 4.88$  Hz), 9.19 (1H, s)。

実施例 112 : N-(3-アミノベンジル)-N'-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)ウレア

3-ニトロフェニル酢酸 (100 mg, 0.55 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスホリル (182 mg, 0.66 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (67 mg, 0.66 mmol, 1.2 eq.) を加え、110℃にて60分撹拌した。

その後、4-アミノフタルイミド (89 mg, 0.55 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110℃にて3時間撹拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。得られた結晶をクロロホルム-メタノールにて洗浄したが、原料の4-アミノフタルイミドが少し混ざっていた。ニトロ体 (45 mg、24.1%) を得た。

得られたニトロ体 (原料との混ざり、40 mg, 0.12 mmol) にDMFを加え、水酸化パラジウム (スパチュラ小1) を加え、水素置換し室温にて60分攪拌した。

反応終了後、セライトろ過し酢酸エチルにて洗浄後、ろ液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

結晶の表題化合物 (16 mg, 44.4%) を得た。

MS  $m/z$  : 310.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 4.17 (2H, d,  $J=5.3$  Hz), 5.03 (2H, s), 6.38 (1H, s), 6.44 (2H, d,  $J=7.81$  Hz), 6.51 (1H, s), 6.79 (1H, dd,  $J=1.95$ , 8.05 Hz), 6.96 (1H, t,  $J=7.68$  Hz), 7.60 (1H, dd,  $J=1.71$ , 8.29 Hz), 7.67 (1H, d,  $J=8.29$  Hz), 7.74 (1H, s), 8.03 (1H, d,  $J=1.95$  Hz), 11.08 (1H, s)。

実施例 113 : N-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)-N'-(1H-5-インダゾリル) ウレア

4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル酢酸 (200 mg, 0.73 mmol) のトルエン溶液にアジ化ジフェニルフォスホリル (242 mg, 0.88 mmol, 1.2 eq.) とトリエチルアミン (89 mg, 0.88 mmol, 1.2 eq.) を加え、110°Cにて60分攪拌した。

その後、5-アミノインダゾール (98 mg, 0.73 mmol, 1.0 eq.) とDMF少量を加え、110°Cにて3時間攪拌した。

反応終了後、水と酢酸エチルを加え、析出してきた結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。結晶 (26 mg、8.8%) を得た。

得られた結晶 (20 mg, 0.05 mmol) のDMF溶液に水酸化パラジウ

ム（スパチュラ小1）を加え、水素置換し室温にて60分攪拌した。

反応終了後、セライトろ過し酢酸エチルにて洗浄後、ろ液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

結晶の表題化合物（8mg, 53.3%）を得た。

MS  $m/z$  : 312.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 3.75 (3H, s), 5.69 (2H, d,  $J=5.61\text{Hz}$ ), 6.39 (1H, t,  $J=5.61\text{Hz}$ ), 6.72 (2H, s), 6.89 (1H, s), 7.25 (1H, dd,  $J=1.83, 8.78\text{Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=8.78\text{Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.82 (1H, s), 12.84 (1H, s)。

実施例114: N-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-4-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩（77mg, 0.50mmol）と3,4-ジクロロベンジルクロリド（98mg, 0.50mmol, 1.0eq.）のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム（138mg, 1.0mmol, 2.0eq.）を加え、室温にて15時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られたオイルのメタノール溶液に、5-アミノインダゾール（53mg, 0.40mmol, 0.8eq.）を加え、酢酸（一滴）を加え室温にて5分間攪拌した。氷冷下、ボランピリジンコンプレックス（56mg, 0.60mmol, 1.2eq.）を加え、室温にて18時間攪拌した。

反応終了後、炭酸水素ナトリウム水に注加し、クロロホルム抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム-メタノール〕にて精製後、表題化合物（100mg, 53.2%）を得た。

MS  $m/z$  : 375.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.34-1.45 (2H, m),

1. 94 (2H, d,  $J=11.47$  Hz), 2. 12 (2H, t,  $J=10.86$  Hz), 2. 77 (2H, d,  $J=11.47$  Hz), 3. 12-3. 30 (1H, m), 3. 49 (2H, s), 5. 10 (1H, d,  $J=7.56$  Hz), 6. 67 (1H, s), 6. 81 (1H, dd,  $J=2.07, 8.90$  Hz), 7. 25 (1H, d,  $J=8.78$  Hz), 7. 31 (1H, dd,  $J=1.83, 8.17$  Hz), 7. 55 (1H, d,  $J=1.95$  Hz), 7. 58 (1H, d,  $J=8.05$  Hz), 7. 73 (1H, s), 12. 55 (1H, s)。

実施例 115 : N-[1-(3, 4-ジメチルベンジル)-4-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩 (77 mg, 0.50 mmol) と 3, 4-ジメチルベンジルクロリド (97 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (138 mg, 1.0 mmol, 2.0 eq.) を加え、室温にて17時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られたオイルのメタノール溶液に、5-アミノインダゾール (53 mg, 0.40 mmol, 0.8 eq.) を加え、酢酸 (一滴) を加え室温にて5分間攪拌した。氷冷下、ボランピリジンコンプレックス (56 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温にて4時間攪拌した。

反応終了後、炭酸水素ナトリウム水に注加し、クロロホルム抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (45 mg, 26.9%) を得た。  
MS  $m/z$  : 335.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 1.32-1.45 (2H, m), 1.94 (2H, d,  $J=11.71$  Hz), 2.19 (3H, s), 2.13-2.18 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.76-2.87 (2H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.43 (2H, s), 5.07-5.19 (1H, m), 6.66 (1H, s), 6.81 (1H, dd,  $J=1.9$

5, 8.78 Hz), 7.01 (1H, d,  $J=7.07$  Hz), 7.07 (1H, s), 7.08 (1H, d,  $J=7.07$ ), 7.25 (1H, d,  $J=8.78$  Hz), 7.73 (1H, s), 12.55 (1H, s)。

実施例 116 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2-ナフチルメチル)-4-ピペリジル] アミン

4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩 (77 mg, 0.50 mmol) と 2-(プロモメチル) ナフタレン (110 mg, 0.50 mmol, 1.0 eq.) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (138 mg, 1.0 mmol, 2.0 eq.) を加え、室温にて 17 時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られたオイルのメタノール溶液に、5-アミノインダゾール (53 mg, 0.40 mmol, 0.8 eq.) を加え、酢酸 (一滴) を加え室温にて 5 時間攪拌した。氷冷下、ボランピリジンコンプレックス (56 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温にて 15 時間攪拌した。

反応終了後、炭酸水素ナトリウム水に注加し、クロロホルム抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (98 mg, 54.9%) を得た。  
MS  $m/z$  : 357.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 1.37-1.50 (2H, m), 1.92-2.01 (2H, m), 2.13-2.22 (2H, m), 2.83-2.95 (2H, m), 3.18-3.29 (1H, m), 3.63-3.76 (2H, m), 5.10-5.15 (1H, m), 6.67 (1H, s), 6.82 (1H, dd,  $J=1.95$ , 8.78 Hz), 7.25 (1H, d,  $J=8.78$  Hz), 7.46-7.54 (3H, m), 7.73 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.86-7.92 (3H, m), 12.55 (1H, s)。

実施例 117 : N-[1-(3-フルオロベンジル)-4-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩 (154 mg, 1.0 mmol) と 3-フ

ルオロベンジルクロリド (145 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (276 mg, 2.0 mmol, 2.0 eq.) を加え、室温にて17時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られたオイルのメタノール溶液に、5-アミノインダゾール (106 mg, 0.80 mmol, 0.8 eq.) を加え、酢酸 (一滴) を加え室温にて5分間撹拌した。氷冷下、ポランビリジンコンプレックス (112 mg, 1.20 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温にて15時間撹拌した。

反応終了後、炭酸水素ナトリウム水に注加し、クロロホルム抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (195 mg, 60.0%) を得た。

MS  $m/z$  : 324.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 1.34-1.45 (2H, m), 1.94 (2H, d,  $J=11.22\text{ Hz}$ ), 2.11 (2H, t,  $J=10.73\text{ Hz}$ ), 2.79 (2H, d,  $J=11.71\text{ Hz}$ ), 3.15-3.27 (1H, m), 3.50 (2H, s), 5.10 (1H, d,  $J=8.05\text{ Hz}$ ), 6.66 (1H, s), 6.81 (1H, dd,  $J=1.95, 9.03\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, dt,  $J=2.68, 8.78\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, d,  $J=8.78\text{ Hz}$ ), 7.15 (1H, d,  $J=7.56\text{ Hz}$ ), 7.25 (1H, d,  $J=8.78\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, q,  $J=7.34\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, s), 12.55 (1H, s)。

実施例118 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-{1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-ピペリジル} アミン

4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩 (154 mg, 1.0 mmol) と4-トリフルオロメチルベンジルクロリド (239 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (276 mg, 2.0 mmol, 2.0 eq.) を加え、室温にて17時間撹拌した。



反応終了後、反応液を水に注加し酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られたオイルのメタノール溶液に、5-アミノインダゾール（106 mg, 0.80 mmol, 0.8 eq.）を加え、酢酸（一滴）を加え室温にて5分間攪拌した。氷冷下、ボランピリジンコンプレックス（112 mg, 1.20 mmol, 1.2 eq.）を加え、室温にて15時間攪拌した。

反応終了後、炭酸水素ナトリウム水に注加し、クロロホルム抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物（210 mg, 62.4%）を得た。

MS  $m/z$  : 374.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 1.35-1.46 (2H, m), 1.95 (2H, d,  $J=10.98\text{ Hz}$ ), 2.14 (2H, t,  $J=11.22\text{ Hz}$ ), 2.79 (2H, d,  $J=11.22\text{ Hz}$ ), 3.12-3.24 (1H, m), 3.58 (2H, s), 5.11 (1H, d,  $J=8.05\text{ Hz}$ ), 6.67 (1H, s), 6.82 (1H, dd,  $J=2.07, 8.78\text{ Hz}$ ), 7.25 (1H, d,  $J=8.78\text{ Hz}$ ), 7.54 (2H, d,  $J=8.05\text{ Hz}$ ), 7.69 (2H, d,  $J=8.05\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, s), 12.55 (1H, s)。

実施例 119 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(3-メトキシベンジル)-4-ピペリジル] アミン

4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩（154 mg, 1.0 mmol）と3-メトキシベンジルクロリド（157 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.）のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム（276 mg, 2.0 mmol, 2.0 eq.）を加え、室温にて17時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られたオイルのメタノール溶液に、5-アミノインダゾール（106 mg, 0.80 mmol, 0.8 eq.）を加え、酢酸（一滴）を加え室温にて5分間

攪拌した。氷冷下、ボランビリジンコンプレックス (112 mg, 1.20 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温にて15時間攪拌した。

反応終了後、炭酸水素ナトリウム水に注加し、クロロホルム抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (167 mg, 49.6%) を得た。

MS  $m/z$  : 336.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 1.38–1.48 (2H, m), 1.92–2.00 (2H, m), 2.20–2.31 (2H, m), 2.68–2.90 (2H, m), 3.20–3.28 (1H, m), 3.48–3.70 (2H, m), 3.75 (3H, s), 5.10–5.17 (1H, m), 6.67 (1H, s), 6.81 (1H, dd,  $J=1.95, 9.03$  Hz), 6.83–6.93 (3H, m), 7.22–7.28 (2H, m), 7.73 (1H, s), 12.56 (1H, s)。

実施例 120 : N-[1-(4-エチルベンジル)-4-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩 (154 mg, 1.0 mmol) と 4-エチルベンジルクロリド [2位異性体30%を含む] (155 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (276 mg, 2.0 mmol, 2.0 eq.) を加え、室温にて17時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られたオイルのメタノール溶液に、5-アミノインダゾール (106 mg, 0.80 mmol, 0.8 eq.) を加え、酢酸 (一滴) を加え室温にて5分間攪拌した。氷冷下、ボランビリジンコンプレックス (112 mg, 1.20 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温にて15時間攪拌した。

反応終了後、炭酸水素ナトリウム水に注加し、クロロホルム抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロ

ホルム-メタノール]にて精製後、表題化合物(105mg、31.4%)を得た。

MS  $m/z$  : 334.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.34 (3H, t,  $J=7.56\text{ Hz}$ ), 1.47–1.59 (2H, m), 2.09 (2H, d,  $J=11.71\text{ Hz}$ ), 2.19 (2H, t,  $J=10.49\text{ Hz}$ ), 2.90 (2H, d,  $J=11.95\text{ Hz}$ ), 3.28–3.37 (1H, m), 3.54 (2H, s), 6.79 (1H, dd,  $J=2.20, 8.29\text{ Hz}$ ), 6.81 (1H, s), 7.16 (2H, d,  $J=8.05\text{ Hz}$ ), 7.25 (2H, d,  $J=8.05\text{ Hz}$ ), 7.29 (1H, d,  $J=8.78\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=0.98\text{ Hz}$ )。

実施例121: N-[1-(2-エチルベンジル)-4-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

実施例120の化合物をカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、クロロホルム-メタノール]にて精製する際に、原料に混入していた2位異性体(52mg、15.5%)を得た。

MS  $m/z$  : 334.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.23 (3H, t,  $J=7.44\text{ Hz}$ ), 1.43–1.55 (2H, m), 2.07 (2H, d,  $J=11.95\text{ Hz}$ ), 2.21 (2H, t,  $J=10.86\text{ Hz}$ ), 2.74 (2H, q,  $J=7.48\text{ Hz}$ ), 2.89 (2H, d,  $J=11.71\text{ Hz}$ ), 3.29–3.39 (1H, m), 3.54 (2H, s), 6.78 (1H, dd,  $J=2.07, 8.66\text{ Hz}$ ), 6.81 (1H, d,  $J=1.71\text{ Hz}$ ), 7.11–7.25 (3H, m), 7.26 (1H, d,  $J=7.81\text{ Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J=7.32\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=0.98\text{ Hz}$ )。

実施例122: N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(4-イソプロピルベンジル)-4-ピペリジル]アミン

4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩(154mg, 1.0mmol)と4-イソプロピルベンジルクロリド [2位異性体10%を含む](169mg, 1.0mmol, 1.0eq.)のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム(276mg, 2.0mmol, 2.0eq.)を加え、室温にて17時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られたオイルのメタノール溶液に、5-アミノインダゾール（106 mg, 0.80 mmol, 0.8 eq.）を加え、酢酸（一滴）を加え室温にて5分間攪拌した。氷冷下、ボランピリジンコンプレックス（112 mg, 1.20 mmol, 1.2 eq.）を加え、室温にて15時間攪拌した。

反応終了後、炭酸水素ナトリウム水に注加し、クロロホルム抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物（88 mg, 25.2%）を得た。  
MS  $m/z$  : 348.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 1.24 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.45-1.56 (2H, m), 2.08 (2H, d,  $J=12.20\text{ Hz}$ ), 2.18 (2H, t,  $J=11.34\text{ Hz}$ ), 2.86-2.29 (3H, m), 3.27-3.36 (1H, m), 3.52 (2H, s), 6.80 (1H, dd,  $J=2.20, 9.03\text{ Hz}$ ), 6.81 (1H, s), 7.18 (2H, d,  $J=8.05\text{ Hz}$ ), 7.25 (2H, d,  $J=8.78\text{ Hz}$ ), 7.28 (1H, d,  $J=8.54\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=0.98\text{ Hz}$ )。

実施例 123 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(3-フェノキシベンジル)-4-ピペリジル] アミン

4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩（154 mg, 1.0 mmol）と3-フェノキシベンジルクロリド（219 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.）のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム（276 mg, 2.0 mmol, 2.0 eq.）を加え、室温にて17時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られたオイルのメタノール溶液に、5-アミノインダゾール（106 mg, 0.80 mmol, 0.8 eq.）を加え、酢酸（一滴）を加え室温にて5分間攪拌した。氷冷下、ボランピリジンコンプレックス（112 mg, 1.20 mmol, 1.2 eq.）を加え、室温にて15時間攪拌した。

0.1, 1.2 eq.) を加え、室温にて15時間攪拌した。

反応終了後、炭酸水素ナトリウム水に注加し、クロロホルム抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (164 mg、41.1%) を得た。

MS  $m/z$  : 398.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 1.44–1.56 (2H, m), 2.08 (2H, d,  $J=12.20\text{ Hz}$ ), 2.13–2.23 (2H, m), 2.87 (2H, d,  $J=11.47\text{ Hz}$ ), 3.27–3.35 (1H, m), 3.53 (2H, s), 6.80 (1H, dd,  $J=2.20, 8.05\text{ Hz}$ ), 6.81 (1H, s), 6.89 (1H, dd,  $J=1.71, 8.05\text{ Hz}$ ), 6.99–7.12 (5H, m), 7.27–7.36 (4H, m), 7.87 (1H, d,  $J=0.98\text{ Hz}$ )。

実施例 124 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(4-メチル-3-ニトロベンジル)-5-ピペリジル] アミン

4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩 (154 mg, 1.0 mmol) と 4-メチル-3-ニトロベンジルクロリド (186 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.) のアセトニトリル溶液に炭酸カリウム (276 mg, 2.0 mmol, 2.0 eq.) を加え、室温にて17時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。

得られたオイルのメタノール溶液に、5-アミノインダゾール (106 mg, 0.80 mmol, 0.8 eq.) を加え、酢酸 (一滴) を加え室温にて5分間攪拌した。氷冷下、ボランピリジンコンプレックス (112 mg, 1.20 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温にて15時間攪拌した。

反応終了後、炭酸水素ナトリウム水に注加し、クロロホルム抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をクロロホルムにて洗浄後、結晶の表題化合物 (103 mg、35.5%) を得た。

MS  $m/z$  : 366.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 1.34–1.46 (2H, m), 1.94 (2H, d,  $J=10.98\text{ Hz}$ ), 2.13 (2H, t,  $J=10.37\text{ Hz}$ ), 2.50 (3H, s), 2.79 (2H, d,  $J=11.71\text{ Hz}$ ), 3.14–3.26 (1H, m), 3.56 (2H, s), 5.11 (1H, d,  $J=7.81\text{ Hz}$ ), 6.67 (1H, s), 6.52 (1H, dd,  $J=2.07, 8.78\text{ Hz}$ ), 7.25 (1H, d,  $J=8.78\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, d,  $J=7.81\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, dd,  $J=1.59, 7.81\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, s), 7.91 (1H, d,  $J=1.46\text{ Hz}$ ), 12.55 (1H, s)。

実施例125 : N-(1-エチル-4-ピペリジル)-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

1-エチル-4-ピペリドン (76 mg)、5-アミノインダゾール (67 mg)、酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を50 mg、収率41%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.06 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 3H), 1.42–1.53 (m, 2H), 2.02–2.17 (m, 4H), 2.42 (q,  $J=7.1\text{ Hz}$ , 2H), 2.86–2.95 (m, 2H), 3.21–3.33 (m, 1H), 6.70–6.76 (m, 2H), 7.23 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.81 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 245 ( $\text{M}^++1$ )。

実施例126 : N-(1-ベンジル-4-ピペリジル)-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

1-ベンジル-4-ピペリドン (635 mg)、5-アミノインダゾール (532 mg)、酢酸 (0.20 ml) をメタノール (10 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.51 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時

間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10 ml）を加え、クロロホルム-プロパノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を1.00 g、収率82%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.46–1.59 (m, 2H), 2.05–2.13 (m, 4H), 2.15–2.25 (m, 2H), 2.85–2.93 (m, 2H), 3.27–3.37 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 6.77–6.82 (m, 2H), 7.24–7.35 (m, 6H), 7.88 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 307 ( $M^+ + 1$ )。

#### 実施例 126 の化合物の塩の形成

実施例 126 の化合物を塩酸-メタノールに溶かし、室温で18時間放置したのち析出した白色沈殿を濾取し、氷浴で冷やしたメタノールで洗浄した。減圧下乾燥し表題化合物を得た。

#### 実施例 127 : N-(1-ベンジル-4-ピペリジル)-N-(1H-5-インダゾリル) アミン塩酸塩

1-ベンジル-4-ピペリドン（11.44 ml）、5-アミノインダゾール（10.42 g）、酢酸（1 ml）をメタノール（100 ml）に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体（10.10 ml）を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100 ml）を加え、クロロホルム-プロパノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さに、塩酸-メタノール（100 ml）を加えた。室温で18時間放置したのち析出した白色沈殿を濾取し、氷浴で冷やしたメタノールで洗浄した。減圧下乾燥し、表題化合物を18.86 gで得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz) : 2.14–2.30 (m, 4H), 2.88–3.10 (m, 2H), 3.40–3.50 (m, 2H), 3.70–3.80 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 7.26–7.76 (m,

6 H), 7.99 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 11.45 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 307 ( $M^+ + 1$ )。

実施例 128: N-(1H-5-インダゾリル)-N-(4-ピペリジル) アミン

tert-ブチル-4-オキソ-1-ピペリジンカルボキシレート (796 mg)、5-アミノインダゾール (532 mg)、酢酸 (0.2 ml) をメタノール (10 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.51 ml) を滴下した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、中間体を 750 mg、収率 60% で得た。

この中間体 (107 mg) をクロロホルム (3 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2 ml) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した後、濃縮し、トリフルオロ酢酸を除いた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して、表題化合物を 24 mg、収率 56% で得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.28–1.42 (m, 2H), 2.08–2.17 (m, 2H), 2.70–2.80 (m, 2H), 3.12–3.20 (m, 2H), 3.34–3.45 (m, 1H), 6.79–6.86 (m, 2H), 7.30 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.88 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 217 ( $M^+ + 1$ )。

実施例 129: N-シクロヘキシル-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

シクロヘキサノン (59 mg)、5-アミノインダゾール (67 mg)、酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で 1.8 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3



／1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を94mg、収率87%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.12–1.30 (m, 3H), 1.33–1.46 (m, 2H), 1.62–1.72 (m, 1H), 1.72–1.83 (m, 2H), 3.22–3.31 (m, 1H), 6.78–6.84 (m, 2H), 7.29 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.88 (s, 1H)。

質量分析値 (FD,  $m/z$ ) : 215 ( $\text{M}^+$ )。

実施例130 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-(1-フェネチル-4-ピペリジル) アミン

1-(2-フェネチル)-4-ピペリドン (142mg)、5-アミノインダゾール (67mg)、酢酸 (0.02ml) をメタノール (1ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を104mg、収率65%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.49–1.61 (m, 2H), 2.10–2.20 (m, 2H), 2.20–2.30 (m, 2H), 2.60–2.68 (m, 2H), 2.80–2.87 (m, 2H), 2.97–3.05 (m, 2H), 3.30–3.40 (m, 1H), 6.79–6.84 (m, 2H), 7.18–7.23 (m, 3H), 7.26–7.33 (m, 3H), 7.88 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 321 ( $\text{M}^++1$ )。

実施例131 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2-ピリジルメチル)-4-ピペリジル] アミン

2-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩 (82mg)、4-ピペリドン1水和物・塩酸塩 (77mg) および炭酸カリウム (138mg) をアセトニトリル (1

ml) に溶解し、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と 5-アミノインダゾール (53 mg), 酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題化合物を 85 mg、収率 55% で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.50–1.65 (m, 2H), 2.06–2.17 (m, 2H), 2.25–2.40 (m, 2H), 2.90–2.99 (m, 2H), 3.30–3.40 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 6.79–6.84 (m, 2H), 7.15–7.21 (m, 1H), 7.30 (d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.44 (d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.67 (t,  $J=7.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.88 (s, 1H), 8.58 (d,  $J=4.2\text{ Hz}$ , 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 308 ( $M^++1$ )。

実施例 132: N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(3-ピリジルメチル)-4-ピペリジル]アミン

3-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩 (82 mg)、4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩 (77 mg) および炭酸カリウム (138 mg) をアセトニトリル (1 ml) に溶解し、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と 5-アミノインダゾール (53 mg), 酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題化合物を 57

mg、収率47%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.43–1.52 (m, 2H), 2.05–2.14 (m, 2H), 2.16–2.26 (m, 2H), 2.82–2.91 (m, 2H), 3.28–3.38 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 6.78–6.84 (m, 2H), 7.24–7.27 (m, 1H), 7.29 (d,  $J=9.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.68 (d,  $J=7.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.88 (s, 1H), 8.52 (d,  $J=4.6\text{ Hz}$ , 1H) 8.56 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 308 ( $M^++1$ )。

実施例133 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(4-ピリジルメチル)-4-ピペリジル]アミン

4-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩 (82mg)、4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩 (77mg) および炭酸カリウム (138mg) をアセトニトリル (1ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール (53mg)、酢酸 (0.02ml) をメタノール (1ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を49mg、収率40%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.46–1.59 (m, 2H), 2.06–2.15 (m, 2H), 2.17–2.29 (m, 2H), 2.80–2.90 (m, 2H), 3.29–3.39 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 6.79–6.84 (m, 2H), 7.26–7.32 (m, 3H), 7.88 (s, 1H), 8.55 (d,  $J=6.1\text{ Hz}$ , 2H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 308 ( $M^++1$ )。

実施例134 : N-[1-(2-クロロベンジル)-4-ピペリジル]-N-

(1H-5-インダゾリル) アミン

2-クロロベンジルクロライド (81 mg)、4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩 (77 mg) および炭酸カリウム (138 mg) をアセトニトリル (1 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール (53 mg)、酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を109 mg、収率80%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.47–1.60 (m, 2H), 2.06–2.16 (m, 2H), 2.25–2.36 (m, 2H), 2.87–2.97 (m, 2H), 3.30–3.40 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 6.78–6.84 (m, 2H), 7.16–7.34 (m, 4H), 7.35 (d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.49 (d,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.88 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 341 ( $M^++1$ )。

実施例135 : N-[1-(3-クロロベンジル)-4-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

3-クロロベンジルクロライド (81 mg)、4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩 (77 mg) および炭酸カリウム (138 mg) をアセトニトリル (1 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール (53 mg)、酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を104 mg、収率79%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.45–1.58 (m, 2H), 2.05–2.14 (m, 2H), 2.15–2.25 (m, 2H), 2.82–2.90 (m, 2H), 3.28–3.37 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 6.78–6.83 (m, 2H), 7.18–7.26 (m, 3H), 7.29 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.35 (s, 1H), 7.88 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 341 ( $M^++1$ )。

実施例 136 : N-[1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

4-クロロベンジルクロライド (81 mg)、4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩 (77 mg) および炭酸カリウム (138 mg) をアセトニトリル (1 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール (53 mg)、酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を106 mg、収率79%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.45–1.59 (m, 2H), 2.05–2.13 (m, 2H), 2.13–2.25 (m, 2H), 2.81–2.91 (m, 2H), 3.25–3.37 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 6.78–6.82 (m, 2H), 7.27–7.32 (m, 6H), 7.87 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 341 ( $M^++1$ )。

実施例 137 : N- [1- (4-フルオロベンジル) -4-ピペリジル] -N- (1H-5-インダゾリル) アミン

4-フルオロベンジルクロライド (72 mg)、4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩 (77 mg) および炭酸カリウム (138 mg) をアセトニトリル (1 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール (53 mg)、酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-ブロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を102 mg、収率79%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.44-1.58 (m, 2H), 2.05-2.13 (m, 2H), 2.12-2.23 (m, 2H), 2.82-2.92 (m, 2H), 3.27-3.37 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 6.78-6.82 (m, 2H), 6.97-7.05 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 4H), 7.87 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 325 ( $\text{M}^+ + 1$ )。

実施例 138 : N- (1H-5-インダゾリル) -N- [1- (4-メトキシベンジル) -4-ピペリジル] アミン

4-メトキシベンジルクロライド (79 mg)、4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩 (77 mg) および炭酸カリウム (138 mg) をアセトニトリル (1 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール (53 mg)、酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-ブロパノール (3/1) で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を100mg、収率74%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.43–1.56 (m, 2H), 2.03–2.13 (m, 2H), 2.12–2.22 (m, 2H), 2.83–2.92 (m, 2H), 3.26–3.36 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.77–6.82 (m, 2H), 6.86 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.24 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.29 (d,  $J=9.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.87 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 337 ( $M^++1$ )。

実施例139 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(4-メチルベンジル)-4-ピペリジル]アミン

4-メチルベンジルクロライド (71mg)、4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩 (77mg) および炭酸カリウム (138mg) をアセトニトリル (1ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール (53mg)、酢酸 (0.02ml) をメタノール (1ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を100mg、収率76%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.44–1.57 (m, 2H), 2.03–2.13 (m, 2H), 2.12–2.23 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.84–2.92 (m, 2H), 3.25–3.36 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 6.77–6.82 (m, 2H), 7.13 (d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.21 (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 2H), 7.28 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.87 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 321 ( $M^+ + 1$ )。

実施例 140 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(3-ニトロベンジル)-4-ピペリジル] アミン

3-ニトロベンジルクロライド (86 mg)、4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩 (77 mg) および炭酸カリウム (138 mg) をアセトニトリル (1 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール (53 mg)、酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-ブロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を91 mg、収率65%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.45-1.60 (m, 2H), 2.07-2.15 (m, 2H), 2.18-2.32 (m, 2H), 2.82-2.92 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 6.79-6.84 (m, 2H), 7.31 (d,  $J=9.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.49 (d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.68 (d,  $J=7.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.88 (s, 1H), 8.12 (d,  $J=6.9\text{ Hz}$ , 1H), 8.23 (s, 1H)。

実施例 141 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(4-ニトロベンジル)-4-ピペリジル] アミン

4-ニトロベンジルクロライド (86 mg)、4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩 (77 mg) および炭酸カリウム (138 mg) をアセトニトリル (1 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール (53 mg)、酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06 ml)



を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を92mg、収率65%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz): 1.46–1.58 (m, 2H), 2.06–2.15 (m, 2H), 2.15–2.30 (m, 2H), 2.80–2.90 (m, 2H), 3.29–3.40 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 6.79–6.83 (m, 2H), 7.31 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.52 (d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , 2H), 7.88 (s, 1H), 8.19 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 2H)。

実施例142: N-{1-[4-(ベンジロキシ)ベンジル]-4-ピペリジ  
ル}-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

4-ベンジロキシベンジルクロライド(116mg)、4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩(77mg)および炭酸カリウム(138mg)をアセトニトリル(1ml)に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール(53mg)、酢酸(0.02ml)をメタノール(1ml)に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体(0.06ml)を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を124mg、収率75%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz): 1.44–1.57 (m, 2H), 2.04–2.12 (m, 2H), 2.12–2.22 (m, 2H), 2.83–2.92 (m, 2H), 3.26–3.36 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.77–6.82 (m, 2H), 6.93 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.24 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.25–

7.46 (m, 6H), 7.87 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 413 ( $M^+ + 1$ )。

実施例143: N-[1-(3,5-ジメトキシベンジル)-4-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

3,5-ジメトキシベンジルクロライド (94 mg)、4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩 (77 mg) および炭酸カリウム (138 mg) をアセトニトリル (1 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール (53 mg)、酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を102 mg、収率69%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.45-1.59 (m, 2H), 2.04-2.13 (m, 2H), 2.14-2.25 (m, 2H), 2.84-2.94 (m, 2H), 3.27-3.37 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.79 (s, 6H), 6.35-6.39 (m, 1H), 6.50-6.54 (m, 2H), 6.78-6.83 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.87 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 367 ( $M^+ + 1$ )。

実施例144: N-{1-[ (6-クロロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)メチル]-4-ピペリジル}-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

6-クロロピペロニルクロライド (103 mg)、4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩 (77 mg) および炭酸カリウム (138 mg) をアセトニトリル (1 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール (53 mg)、酢酸 (0.02 ml) を

メタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を120 mg、収率78%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.46–1.58 (m, 2H), 2.05–2.14 (m, 2H), 2.22–2.33 (m, 2H), 2.85–2.93 (m, 2H), 3.29–3.39 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 5.96 (s, 2H), 6.79–6.84 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.30 (d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.88 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 385 ( $M^++1$ )。

実施例 145 : 4- { [4- (1H-5-インダゾリルアミノ) ピペリジノ] メチル} フェノール

N- {1- [4- (ベンジロキシ) ベンジル] -4-ピペリジル} -N- (1H-5-インダゾリル) アミン (実施例 142, 33 mg) とパラジウムチャコール (10 mg) をエタノール (3 ml) にけん濁させ、1気圧の水素雰囲気下、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、表題化合物を21 mg、収率82%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.45–1.55 (m, 2H), 2.04–2.20 (m, 4H), 2.83–2.91 (m, 2H), 3.25–3.35 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 6.70–6.83 (m, 3H), 6.76 (d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , 2H), 7.17 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.29 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.87 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 323 ( $M^++1$ )。

実施例 146 : N- (1-ベンジルテトラヒドロ-1H-ピロリル) -N- (1H-5-インダゾリル) アミン

1-ベンジル-3-ピロリジノン (105 mg)、5-アミノインダゾール (67 mg)、酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温で

ボランーピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を49 mg、収率34%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.66–1.78 (m, 1H), 2.30–2.41 (m, 1H), 2.44–2.53 (m, 1H), 2.61–2.68 (m, 1H), 2.77–2.87 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 4.00–4.08 (m, 1H), 6.73–6.76 (m, 1H), 6.77–6.83 (m, 1H), 7.24–7.36 (m, 6H), 7.88 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 293 ( $\text{M}^+ + 1$ )。

#### 実施例 146 の化合物の塩の形成

実施例 146 の化合物を塩酸-メタノールに溶かし、室温で18時間放置したのち析出した白色沈殿を濾取し、氷浴で冷やしたメタノールで洗浄した。減圧下乾燥し表題化合物を得た。

#### 実施例 147 : メチル 3- { [4- (1H-5-インダゾリルアミノ) ピペリジノ] メチル } ベンゾエート

メチル 3- (クロロメチル) ベンゾエート (92 mg)、4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩 (77 mg) および炭酸カリウム (138 mg) をアセトニトリル (1 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール (53 mg)、酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボランーピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を62 mg、収率44%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.46–1.58 (m, 2H), 2.05–2.14 (m, 2H), 2.16–2.28 (m, 2H), 2.83–2.91 (m, 2H), 3.26–3.37 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.78–6.83 (m, 2H), 7.29 (d,  $J=9.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.40 (t,  $J=7.7\text{ Hz}$ , 1H), 7.56 (d,  $J=7.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.87 (s, 1H), 7.94 (d,  $J=7.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.99 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 365 ( $M^++1$ )。

実施例148 : メチル 4- { [4- (1H-5-インダゾリルアミノ) ピペリジノ] メチル } ベンゾエート

メチル 4- (クロロメチル) ベンゾエート (92 mg)、4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩 (77 mg) および炭酸カリウム (138 mg) をアセトニトリル (1 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール (53 mg)、酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を51 mg、収率35%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.46–1.58 (m, 2H), 2.05–2.14 (m, 2H), 2.16–2.27 (m, 2H), 2.82–2.92 (m, 2H), 3.29–3.38 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.78–6.83 (m, 2H), 7.30 (d,  $J=9.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.42 (t,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 2H), 7.87 (s, 1H), 7.99 (d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , 2H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 365 ( $M^++1$ )。

実施例149 : 4- { [4- (1H-5-インダゾリルアミノ) ピペリジノ] メ

チル} フェニルアセテート

4-(クロロメチル)フェニルアセテート (92 mg)、4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩 (77 mg) および炭酸カリウム (138 mg) をアセトニトリル (1 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール (53 mg)、酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ビリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を33 mg、収率23%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.45–1.70 (m, 2H), 2.01–2.20 (m, 2H), 2.20–2.28 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.85–2.94 (m, 2H), 3.28–3.38 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 6.78–6.83 (m, 2H), 7.04 (d,  $J=8.5$ , 2H), 7.29 (d,  $J=9.8$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 7.87 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 365 ( $M^++1$ )。

実施例150: N-[1-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-4-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

2-クロロ-6-フルオロベンジルクロライド (89 mg)、4-ピペリドン・1水和物・塩酸塩 (77 mg) および炭酸カリウム (138 mg) をアセトニトリル (1 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール (53 mg)、酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ビリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を89 mg、収率62%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.42–1.55 (m, 2H), 2.03–2.12 (m, 2H), 2.30–2.40 (m, 2H), 2.91–3.00 (m, 2H), 3.25–3.34 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 6.76–6.81 (m, 2H), 6.93–7.03 (m, 1H), 7.17–7.23 (m, 2H), 7.25–7.33 (m, 1H), 7.87 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 359 ( $M^+ + 1$ )。

実施例151 : N-[1-(2-クロロベンジル) テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

(R) - (−) - 3-ピロリジノール塩酸塩 (77 mg) および炭酸カリウム (268 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、そこへ、2-クロロベンジルクロライド (112 mg) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50 ml) を無水ジメチルスルホキシド (1 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (209 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (53 mg), 酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を54 mg、収率41%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.61–1.75 (m, 1H), 2.23–2.34 (m, 1H), 2.44–2.53 (m, 1H), 2.63–2.70 (m, 1H), 2.77–2.88 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.95–4.03 (m, 1H), 6.68–6.71 (m, 1H), 6.72–6.77 (m, 1H), 7.11–7.18 (m, 2H), 7.20–7.24 (m, 1H), 7.26–7.30 (m, 1H), 7.40 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 7.82 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 327 ( $M^++1$ )。

実施例 152 : N-[1-(3-クロロベンジル) テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

(R) - ( - ) - 3-ピロリジノール塩酸塩 (77 mg) および炭酸カリウム (268 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、そこへ、3-クロロベンジルクロライド (112 mg) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (1 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (209 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (53 mg), 酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を94 mg、収率72%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.68–1.79 (m, 1H), 2.30–2.41 (m, 1H), 2.42–2.51 (m, 1H), 2.61



-2.67 (m, 1H), 2.76-2.86 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.01-4.08 (m, 1H), 6.74-6.77 (m, 1H), 6.79-6.83 (m, 1H), 7.18-7.26 (m, 3H), 7.29 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.89 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 327 ( $M^++1$ )。

実施例 153: N-[1-(4-クロロベンジル) テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

(R)-(R)-3-ピロリジノール塩酸塩 (77 mg) および炭酸カリウム (268 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、そこへ、4-クロロベンジルクロライド (112 mg) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (1 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (209 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (53 mg), 酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を88 mg、収率67%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.67-1.77 (m, 1H), 2.30-2.41 (m, 1H), 2.41-2.50 (m, 1H), 2.59-2.65 (m, 1H), 2.75-2.85 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 4.00-4.07 (m, 1H), 6.73-6.76 (m, 1H), 6.77-6.82 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 5H), 7.88 (s,

1 H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 327 ( $M^+ + 1$ )。

実施例 154 : N-[1-(4-フルオロベンジル) テトラヒドロ-1H-3-ピロリル] -N-(1H-5-インダゾリル) アミン

(R) - (-) - 3-ピロリジノール塩酸塩 (77 mg) および炭酸カリウム (268 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、そこへ、4-フルオロベンジルクロライド (100 mg) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50 ml) を無水ジメチルスルホキシド (1 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (209 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (53 mg), 酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を55 mg、収率44%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.67-1.78 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.41-2.50 (m, 1H), 2.60-2.68 (m, 1H), 2.76-2.84 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.00-4.08 (m, 1H), 6.73-6.76 (m, 1H), 6.76-6.81 (m, 1H), 6.96-7.03 (m, 3H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.88 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 311 ( $M^+ + 1$ )。

実施例 155 : N-[1-(4-ブロモベンジル) テトラヒドロ-1H-3-

ピロリル] -N-(1H-5-インダゾリル) アミン

(R) - (-) - 3-ピロリジノール塩酸塩 (96 mg) および炭酸カリウム (268 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、そこへ、4-プロモベンジルブロマイド (175 mg) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (1 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (209 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (53 mg), 酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を88 mg、収率59%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.60–1.70 (m, 1H), 2.23–2.33 (m, 1H), 2.33–2.42 (m, 1H), 2.52–2.58 (m, 1H), 2.67–2.78 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.92–4.00 (m, 1H), 6.66–6.69 (m, 1H), 6.70–6.75 (m, 1H), 7.14 (d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , 2H), 7.21 (d,  $J=9.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.36 (d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , 2H), 7.81 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 371, 373 ( $M^+$ ,  $M^++2$ )。

実施例156 : N-(1H-5-インダゾリル) -N-[1-(4-メトキシベンジル) テトラヒドロ-1H-3-ピロリル] アミン

(R) - (-) - 3-ピロリジノール塩酸塩 (96 mg) および炭酸カリウム

(268 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、そこへ、4-メトキシベンジルクロライド (109 mg) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (1 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (209 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (53 mg), 酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を56 mg、収率44%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.64–1.75 (m, 1H), 2.27–2.38 (m, 1H), 2.40–2.49 (m, 1H), 2.58–2.63 (m, 1H), 2.74–2.88 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.97–4.05 (m, 1H), 6.70–6.73 (m, 1H), 6.75–6.78 (m, 1H), 6.84 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.20–7.26 (m, 3H), 7.85 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 323 ( $M^++1$ )。

実施例157 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(4-メチルベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]アミン

(R)-(-)-3-ピロリジノール塩酸塩 (96 mg) および炭酸カリウム (268 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、そこへ、4-メチルベンジルクロライド (98 mg) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、

中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (1 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (209 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (53 mg), 酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を56 mg、収率40%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.64–1.76 (m, 1H), 2.30–2.38 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.41–2.50 (m, 1H), 2.58–2.65 (m, 1H), 2.75–2.85 (m, 2H), 3.56–3.65 (m, 2H), 3.95–4.05 (m, 1H), 6.71–6.73 (m, 1H), 6.74–6.79 (m, 1H), 7.10 (d,  $J=7.6\text{ Hz}$ , 2H), 7.20 (d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.23–7.28 (m, 1H), 7.86 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 307 ( $M^++1$ )。

実施例 158 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(3-ニトロベンジル) テトラヒドロ-1H-3-ピロリル] アミン

(R)-(1H-3-ピロリジノール塩酸塩 (96 mg) および炭酸カリウム (268 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、そこへ、3-ニトロベンジルクロライド (120 mg) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50 ml) を無水ジメチルスルホキサ

イド (1 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (209 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (53 mg), 酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を81 mg、収率60%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.63–1.74 (m, 1H), 2.26–2.36 (m, 1H), 2.37–2.46 (m, 1H), 2.55–2.63 (m, 1H), 2.69–2.84 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.96–4.03 (m, 1H), 6.68–6.71 (m, 1H), 6.73–6.78 (m, 1H), 7.23 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.41 (t,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.61 (d,  $J=7.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.82 (s, 1H), 8.04 (d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , 1H), 8.16 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 338 ( $M^++1$ )。

実施例159 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(4-ニトロベンジル) テトラヒドロ-1H-3-ピロリル] アミン

(R)-(1H-3-ピロリジノール)塩酸塩 (96 mg) および炭酸カリウム (268 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、そこへ、4-ニトロベンジルクロライド (120 mg) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50 ml) を無水ジメチルスルホキシド (1 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルア

ミン錯体 (209 mg) を加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体 B を得た。

この中間体 B と 5-アミノインダゾール (53 mg), 酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題化合物を 80 mg、収率 60% で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.55–1.75 (m, 1H), 2.26–2.36 (m, 1H), 2.36–2.48 (m, 1H), 2.50–2.63 (m, 1H), 2.70–2.85 (m, 2H), 3.65–3.71 (m, 2H), 3.95–4.04 (m, 1H), 6.67–6.70 (m, 1H), 6.75 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.41–7.28 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.11 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 338 ( $M^++1$ )。

実施例 160: N-[1-(3,5-ジメトキシベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

(R)-(-)-3-ピロリジノール塩酸塩 (96 mg) および炭酸カリウム (268 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、そこへ、3,5-ジメトキシベンジルクロライド (130 mg) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体 A を得た。

この中間体 A とトリエチルアミン (0.50 ml) を無水ジメチルスルホキシド (1 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (209 mg) を加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機

層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (53 mg), 酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を72 mg、収率51%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.67–1.77 (m, 1H), 2.28–2.39 (m, 1H), 2.42–2.51 (m, 1H), 2.61–2.69 (m, 1H), 2.74–2.88 (m, 2H), 3.53–3.63 (m, 2H), 3.75 (s, 6H), 4.00–4.10 (m, 1H), 6.32–6.35 (m, 1H), 6.48–6.51 (m, 2H), 6.72–6.74 (m, 1H), 6.75–6.80 (m, 1H), 7.23–7.29 (m, 1H), 7.86 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 353 ( $M^+ + 1$ )。

実施例 161: N-[1-(2-クロロベンジル)-3-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

3-ヒドロキシピペリジン (71 mg) および炭酸カリウム (138 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、そこへ、2-クロロベンジルクロライド (112 mg) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50 ml) を無水ジメチルスルホキシド (1 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (209 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (53 mg), 酢酸 (0.02 ml)



をメタノール（1 ml）に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体（0.06 ml）を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1 ml）を加え、クロロホルム-プロパノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を85 mg、収率63%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.42–1.74 (m, 4H), 2.31–2.53 (m, 3H), 2.65–2.75 (m, 1H), 3.51–3.60 (m, 3H), 6.71–6.79 (m, 2H), 7.07–7.18 (m, 2H), 7.21 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.28 (dd,  $J=1.7\text{ Hz}$ ,  $7.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.34–7.42 (m, 1H), 7.78 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 341 ( $M^++1$ )。

実施例 162 : N-[1-(3-クロロベンジル)-3-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

3-ヒドロキシピペリジン（71 mg）および炭酸カリウム（138 mg）をジメチルホルムアミド（1 ml）に溶解し、そこへ、3-クロロベンジルクロライド（112 mg）のアセトニトリル溶液（1 ml）を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン（0.50 ml）を無水ジメチルスルホキサイド（1 ml）に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体（209 mg）を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1 ml）を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール（53 mg），酢酸（0.02 ml）をメタノール（1 ml）に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体（0.06 ml）を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1 ml）を加え、クロロホルム-プロパノール（3/1）で抽出し

た。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を63mg、収率46%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.49–1.65 (m, 2H), 1.68–1.78 (m, 2H), 2.33–2.54 (m, 3H), 2.60–2.73 (m, 1H), 3.42–3.54 (m, 2H), 3.54–3.64 (m, 1H), 6.78–6.86 (m, 2H), 7.16–7.22 (m, 3H), 7.27 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.34 (s, 1H), 7.85 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 341 ( $M^++1$ )。

実施例 163 : N-[1-(4-クロロベンジル)-3-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

3-ヒドロキシピペリジン (71mg) および炭酸カリウム (138mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、4-クロロベンジルクロライド (113mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50ml) を無水ジメチルスルホキサイド (1ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (209mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (53mg), 酢酸 (0.02ml) をメタノール (1ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を39mg、収率29%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.43–1.57 (m, 2H), 1.62–1.74 (m, 2H), 2.20–2.40 (m, 3H), 2.63–2.70 (m, 1H), 3.33–3.48 (m, 2H), 3.48–3.58 (m, 1H), 6.72–6.78 (m, 2H), 7.18–7.24 (m, 5H), 7.79 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 341 ( $M^+ + 1$ )。

実施例 164 : N-[1-(4-フルオロベンジル)-3-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

3-ヒドロキシピペリジン (71 mg) および炭酸カリウム (113 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、そこへ、4-フルオロベンジルクロライド (100 mg) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体 A を得た。

この中間体 A とトリエチルアミン (0.50 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (1 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (209 mg) を加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体 B を得た。

この中間体 B と 5-アミノインダゾール (53 mg), 酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題化合物を 20 mg、収率 15% で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.43–1.58 (m, 2H), 1.60–1.75 (m, 2H), 2.20–2.40 (m, 3H), 2.61–2.75 (m, 1H), 3.34–3.47 (m, 2H), 3.47–3.58 (m, 1H), 6.72–6.78 (m, 2H), 6.89–6.96 (m,

2 H), 7.19–7.25 (m, 3 H), 7.79 (s, 1 H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 325 ( $M^+ + 1$ )。

実施例 165: N-[1-(4-ブロモベンジル)-3-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

3-ヒドロキシピペリジン (71 mg) および炭酸カリウム (113 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、そこへ、4-ブロモベンジルブロマイド (174 mg) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体 A を得た。

この中間体 A とトリエチルアミン (0.50 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (1 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (209 mg) を加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体 B を得た。

この中間体 B と 5-アミノインダゾール (53 mg), 酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題化合物を 62 mg、収率 40% で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.42–1.57 (m, 2 H), 1.60–1.73 (m, 2 H), 2.20–2.38 (m, 3 H), 2.60–2.75 (m, 1 H), 3.33–3.47 (m, 2 H), 3.48–3.57 (m, 1 H), 6.71–6.78 (m, 2 H), 7.14 (d,  $J=8.1$  Hz, 2 H), 7.22 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H), 7.36 (d,  $J=8.3$  Hz, 2 H), 7.80 (s, 1 H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 385, 387 ( $M^+$ ,  $M^+ + 2$ )。

実施例 166: N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(4-メトキシベ

ンジル) - 3 - ピペリジル] アミン

3-ヒドロキシピペリジン (71 mg) および炭酸カリウム (113 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、そこへ、4-メトキシベンジルクロライド (109 mg) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (1 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (209 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (53 mg), 酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を25 mg、収率19%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.43–1.56 (m, 2H), 1.60–1.73 (m, 2H), 2.23–2.40 (m, 3H), 2.61–2.80 (m, 1H), 3.33–3.47 (m, 2H), 3.48–3.58 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.78 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.16 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.21 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.79 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 337 ( $\text{M}^++1$ )。

実施例 167 : N - (1H - 5 - インダゾリル) - N - [1 - (4 - メチルベンジル) - 3 - ピペリジル] アミン

3-ヒドロキシピペリジン (71 mg) および炭酸カリウム (113 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、そこへ、4-メチルベンジルクロラ

イド (98 mg) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50 ml) を無水ジメチルスルホキシド (1 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (209 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (53 mg), 酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を28 mg、収率22%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.42–1.57 (m, 2H), 1.60–1.72 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.24–2.39 (m, 3H), 2.62–2.75 (m, 1H), 3.35–3.48 (m, 2H), 3.48–3.58 (m, 1H), 6.71–6.78 (m, 2H), 7.05 (d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.14 (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 2H), 7.21 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.79 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 321 ( $M^+ + 1$ )。

実施例 168 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(3-ニトロベンジル)-3-ピペリジル] アミン

3-ヒドロキシピペリジン (71 mg) および炭酸カリウム (113 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、そこへ、3-ニトロベンジルクロライド (120 mg) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50 ml) を無水ジメチルスルホキサ

イド (1 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (209 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (53 mg) , 酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を60 mg、収率43%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.52–1.66 (m, 2H), 1.71–1.84 (m, 2H), 2.26–2.50 (m, 3H), 2.70–2.80 (m, 1H), 3.52–3.65 (m, 3H), 6.77–6.85 (m, 2H), 7.27 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.44 (dd,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 8.1 Hz, 1H), 7.63 (d,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.83 (s, 1H), 8.07 (d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , 1H), 8.23 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 352 ( $M^++1$ )。

実施例 169 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(4-ニトロベンジル)-3-ピペリジル] アミン

3-ヒドロキシピペリジン (71 mg) および炭酸カリウム (113 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、そこへ、4-ニトロベンジルクロライド (120 mg) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (1 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (209 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽

和炭酸水素ナトリウム水溶液（1 ml）を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール（53 mg），酢酸（0.02 ml）をメタノール（1 ml）に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体（0.06 ml）を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1 ml）を加え、クロロホルム-プロパノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を35 mg、収率25%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.51–1.68 (m, 2H), 1.69–1.86 (m, 2H), 2.26–2.47 (m, 3H), 2.71–2.83 (m, 1H), 3.52–3.65 (m, 3H), 6.79–6.83 (m, 2H), 7.28 (d,  $J=9.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.49 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.84 (s, 1H), 8.15 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 2H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 352 ( $M^++1$ )。

実施例170 : N-[1-(3,5-ジメトキシベンジル)-3-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

3-ヒドロキシピペリジン（71 mg）および炭酸カリウム（113 mg）をジメチルホルムアミド（1 ml）に溶解し、そこへ、3,5-ジメトキシベンジルクロライド（130 mg）のアセトニトリル溶液（1 ml）を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン（0.50 ml）を無水ジメチルスルホキシド（1 ml）に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体（209 mg）を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1 ml）を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール（53 mg），酢酸（0.02 ml）



をメタノール（1 ml）に溶解し、室温でボランーピリジン錯体（0.06 ml）を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1 ml）を加え、クロロホルム－プロパノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を55 mg、収率38%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.40–1.57 (m, 2H), 1.62–1.75 (m, 2H), 2.20–2.43 (m, 3H), 2.70–2.80 (m, 1H), 3.35–3.47 (m, 2H), 3.50–3.60 (m, 1H), 3.73 (s, 6H), 6.29 (s, 1H), 6.45 (s, 2H), 6.72–6.79 (m, 2H), 7.22 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.79 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 367 ( $M^++1$ )。

実施例 171 : N1-ベンジル-N4-(1H-5-インダゾリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン

1,4-シクロヘキサンジオン モノエチレンケタール（3,90 g）, 5-アミノインダゾール（2.66 g）, 酢酸（0.5 ml）をメタノール（50 ml）に溶解し、室温でボランーピリジン錯体（2.50 ml）を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50 ml）を加え、クロロホルム－プロパノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、中間体Aを4.09 g、収率75%で得た。

中間体Aを酢酸－水（1:1, 50 ml）に溶解し、80℃で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、大方の酢酸を除いた後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム－プロパノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、中間体Bを3.21 g、収率93%で得た。

この中間体B (115 mg) とベンジルアミン (64 mg)、酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するプレパラティブTLCにより精製し、表題化合物を43 mg、収率13%で、2種類のジアステレオ異性体の混合物 (1:1) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) (2種類のジアステレオ異性体の混合物): 1.08–1.22 (m, 2H), 1.32–1.46 (m, 2H), 1.64–1.92 (m, 8H), 2.05–2.14 (m, 2H), 2.17–2.25 (m, 2H), 2.56–2.67 (m, 1H), 2.74–2.83 (m, 1H), 3.22–3.31 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 6.75–6.86 (m, 4H), 7.23–7.45 (m, 12H), 7.86 (s, 1H), 7.88 (s, 1H)。質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 321 ( $M^+ + 1$ )。

実施例172: N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-フェニル-1,4-シクロヘキサンジアミン

1,4-シクロヘキサンジオン モノエチレンケタール (3,90 g), 5-アミノインダゾール (2.66 g), 酢酸 (0.5 ml) をメタノール (50 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (2.50 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、中間体Aを4.09 g、収率75%で得た。

中間体Aを酢酸-水 (1:1, 50 ml) に溶解し、80°Cで3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、大方の酢酸を除いた後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸

ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、中間体Bを3.21 g、収率93%で得た。

この中間体B (115 mg) とアニリン (56 mg)、酢酸 (0.02 ml) をメタノール (1 ml) に溶解し、室温でボランーピリジン錯体 (0.06 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム－プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を12 mg、収率8%で、1種類のジアステレオ異性体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.25–1.35 (m, 2H), 1.65–1.95 (m, 4H), 2.18–2.32 (m, 2H), 3.27–3.36 (m, 1H), 3.47–3.57 (m, 1H), 6.56–6.64 (m, 2H), 6.65–6.72 (m, 2H), 6.78–6.84 (m, 2H), 7.13–7.20 (m, 2H), 7.30 (d,  $J=9.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.89 (s, 1H)。

実施例173 : N1-(1H-5-インダゾリル)-2-(ベンジルアミノ)アセトアミド

2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]アセチックアシッド (963 mg)、5-アミノインダゾール (665 mg)、ジメチルアミノピリジン (10 mg) をジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、0°CでN-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (1.54 g) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.22 g) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、クロロホルム－プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、中間体Aを849 mg、収率59%で得た。

中間体Aをクロロホルム (5 ml) に溶解し、室温でトリフルオロ酢酸 (5 m

1)を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した後に、濃縮して中間体Bを得た。

中間体B (546 mg) とベンズアルデヒド (106 mg)、酢酸 (0.05 ml) をメタノール (2 ml) に溶解し、0℃で、ソジウム トリアセトキシボロハイドライド (212 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を121 mg、収率43%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 3.46 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 7.25–7.46 (m, 7H), 8.02 (s, 1H), 8.10 (bs, 1H), 9.31 (bs, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 281 ( $M^++1$ )。

実施例 174 : N1-ベンジル-N2-(1H-5-インダゾリル)-1,2-エタンジアミン

N1-(1H-5-インダゾリル)-2-(ベンジルアミノ)アセトアミド (実施例 173) (56 mg) をテトラヒドロフラン (1 ml) に溶解し、室温でボラン-テトラヒドロフラン錯体 (1.0 ml) を加えた。反応混合物を50℃で6時間攪拌した後、1規定塩酸 (0.5 ml) を加え、さらに同じ温度で1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するプレパラティブ TLC により精製し、表題化合物を23 mg、収率43%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 2.86–2.91 (m, 2H), 3.16–3.21 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 6.66–6.82 (m, 2H), 7.18–7.24 (m, 6H), 7.81 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 267 ( $M^++1$ )。

実施例 175 : N1-(1-ベンジル-4-ピペリジル)-N1-(1H-5-

インダゾリル) アセトアミド実施例 176 : 1 - { 5 - [ ( 1 - ベンジル - 4 - ピペリジル ) アミノ ] - 1 H - 5 - インダゾリル } - 1 - エタノン

N - ( 1 - ベンジル - 4 - ピペリジル ) - N - ( 1 H - 5 - インダゾリル ) アミン ( 実施例 126 ) ( 153 mg ) とトリエチルアミン ( 0.14 ml ) 、ジメチルアミノピリジン ( 5 mg ) をクロロホルム ( 1 ml ) に溶解し、0℃で無水酢酸 ( 0.048 ml ) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 1 ml ) を加え、クロロホルム-プロパノール ( 3/1 ) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、実施例 175 の化合物を 11 mg、収率 6% で、実施例 176 の化合物を 40 mg、収率 23% で得た。

実施例 175.

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz ) : 1.23-1.40 (m, 1H), 1.50-1.70 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.11-2.29 (m, 2H), 2.11-2.29 (m, 2H), 2.91-3.08 (m, 2H), 3.48 (d,  $J=12.7\text{ Hz}$ , 1H), 3.55 (d,  $J=13.0\text{ Hz}$ , 1H), 4.66-4.76 (m, 1H), 6.92-6.98 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 6H), 7.52 (s, 1H), 8.05 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 349 ( $M^++1$ )。

実施例 176

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz ) : 1.50-1.62 (m, 2H), 2.05-2.13 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 6.73-6.76 (m, 1H), 6.84-6.89 (m, 1H), 7.24-7.36 (m, 5H), 7.94 (s, 1H), 8.19 (d,  $J=9.0\text{ Hz}$ , 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 349 ( $M^++1$ )。

実施例 177 : 1-ベンジル-4-ピペリジル (1H-5-インダゾリル) エーテル

4-アミノ-m-クレゾール (123 mg), 酢酸カリウム (244 mg), 無水酢酸 (0.47 ml) をクロロベンゼン (2 ml) にけん濁させ、80℃で硝酸イソアミル (0.20 ml) を加えた。反応混合物を同じ温度で18時間攪拌した後、水 (1 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、中間体Aを得た。

中間体Aを塩酸-メタノール (2 ml) に溶解し、80℃で5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して中間体Bを得た。

この中間体Bと1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン (105 mg)、トリフェニルホスフィン (131 mg) をテトラヒドロフラン (1 ml) に溶解し、室温でジエチルアゾジカルボキシレート (0.20 ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を35 mg、収率11%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.71–1.84 (m, 2H), 1.92–2.00 (m, 2H), 2.20–2.30 (m, 2H), 2.65–2.75 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 4.16–4.28 (m, 2H), 6.96–7.03 (m, 1H), 7.07–7.09 (m, 1H), 7.20–7.28 (m, 5H), 7.30 (d,  $J=9.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.89 (s, 1H)。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 308 ( $\text{M}^++1$ )。

実施例 178 : N1-(4-ピリジル)-2-(2,4,6-トリクロロフェノキシ) アセタミド

実施例 16 のカルボキシル体 (500 mg、1.96 mmol) のジメチルホ

ルムアミド溶液に4-アミノピリジン (266 mg, 1.96 mmol, 1.0 eq.) とWSC·HCl (451 mg, 2.35 mmol, 1.2 eq.) ならびにHOBt·H<sub>2</sub>O (320 mg, 2.35 mmol, 1.2 eq.) を加え、室温にて16時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (276 mg, 42.6%) を得た。

MS m/z : 330, 332. <sup>1</sup>H-NMR δ: 4.69 (2H, s), 7.67 (2H, dd, J=1.59, 4.76 Hz), 7.70 (2H, s), 8.46 (2H, dd, J=1.59, 4.76), 10.51 (1H, s)。

#### 中間体1: 1H-5-インダゾールオール

4-アミノ-m-クレゾール (12.3 g)、酢酸カリウム (24.4 g)、無水酢酸 (47.1 ml) をクロロベンゼン (200 ml) にけん濁させ、80°Cで硝酸イソアミル (0.20 ml) を加えた。反応混合物を同じ温度で18時間攪拌した後、水 (100 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残査を、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、中間体Aを得た。

中間体Aを塩酸-メタノール (200 ml) に溶解し、80°Cで5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 ml) を加え、クロロホルム-ブロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して表題化合物 (7.99g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 6.95 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H)。

#### 中間体2: 1H-5-インダゾールカルボン酸

4-アミノ-3-メチル安息香酸メチル (0.85 g)、酢酸カリウム (1.47 g)、無水酢酸 (1.42 ml) をクロロベンゼン (20 ml) にけん濁させ、80°Cで硝酸イソアミル (1.17g) を加えた。反応混合物を同じ温度で18時間攪拌した後、

水 (20m l) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。これを塩酸-メタノール (20m l) に溶解し、80°Cで5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20m l) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、中間体Aを得た。

中間体Aをメタノール (20m l) に溶解し、3 N水酸化ナトリウム水溶液 (3m l) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去して、得られた残さを、水/アセトニトリルで展開するODSクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 (0.32 g) を得た。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 161 ( $M^+ - 1$ )

実施例179 : tert-ブチル (1H-5-インダゾリルアミノ) -1-ピロリジンカルボキシレート

(R) - (-) - 3-ピロリジノール塩酸塩 (1.23 g) を3 N水酸化ナトリウム水溶液 (10m l) に溶解し、そこへ、ジ-tert-ブチル ジカーボネート (2.40 g) のTHF溶液 (10m l) を室温で滴下した。反応混合物を室温で1時間攪拌したのち、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (2m l) を無水ジメチルスルホキシド (10m l) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (4.44 g) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10m l) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (0.98 g)、酢酸 (0.2m l) をメタノール (10m l) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (1.0m l) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10m l) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物



(1.59 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.44 (s, 9H), 1.68–1.78 (m, 1H), 1.96–2.06 (m, 1H), 2.85–3.00 (m, 1H), 3.03–3.20 (m, 1H), 3.35–3.43 (m, 1H), 3.65–3.75 (m, 1H), 3.98–4.20 (m, 1H), 6.80 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H), 6.87 (s, 1H), 7.30 (d,  $J=9.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.86 (s, 1H).

実施例180: tert-ブチル 3-(1H-インダゾリルアミノ)-1-ピペリジンカルボキシレート

3-ヒドロキシピペリジン (1.01 g) を 3 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) に溶解し、そこへ、ジ-tert-ブチルジカーボネート (2.40 g) の THF 溶液 (10 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌したのち、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体 A を得た。

この中間体 A と トリエチルアミン (2 ml) を無水ジメチルスルホキシド (10 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (4.44 g) を加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体 B を得た。

この中間体 B と 5-アミノインダゾール (0.98 g)、酢酸 (0.2 ml) をメタノール (10 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (1 ml) を滴下した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 (2.30 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.44 (s, 9H), 1.83–2.02 (m, 3H), 2.15–2.25 (m, 1H), 3.30–3.56 (m, 4H), 3.98–4.10 (m, 1H), 4.40–4.46 (m, 1H), 6.

7.7-6.81 (m, 2H), 7.30 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.88 (s, 1H).

中間体3 : 4-(1H-5-インダジリルアミノ)-1-シクロヘキサノン

1, 4-シクロヘキサンジオン モノエチレンケタール (3.90g), 5-アミノインダゾール (2.66g)、酢酸 (0.5ml) をメタノール (50ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (2.50ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、室温に冷却し濃縮した。これを酢酸-水 (1:1, 50ml) に溶解し、80°Cで3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、大方の酢酸を除いた後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 (3.21g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.70-1.84 (m, 2H), 2.31-2.54 (m, 6H), 3.72-3.84 (m, 1H), 6.83 (d,  $J=8.83$  Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.32 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.89 (s, 1H).

中間体4 : 4-(5-イソキノリルアミノ)-1-シクロヘキサノン

1, 4-シクロヘキサンジオン モノエチレンケタール (6.2g)、5-アミノイソキノリン (4.3g)、酢酸 (0.5ml) をメタノール (50ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (4.0ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、室温に冷却し濃縮した。これを酢酸-水 (1:1, 50ml) に溶解し、80°Cで3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、大方の酢酸を除いた後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を (5.8g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.83-1.96 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 6H), 3.90-4.00 (m, 1H), 4.22-4.31 (m, 1H), 6.85 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J=8.$

1 H z, 1 H), 7.47 (t, J=7.8 H z, 1 H), 7.53 (d, J=6.1 H z, 1 H), 8.47 (d, J=6.1 H z, 1 H), 9.16 (s, 1 H).

実施例181: N-(1H-5-インダゾリル)-N-(4-ピペリジル) アミン

実施例179 (450mg) をクロロホルム (3m l) に溶解し、そこへ、95%トリフルオロ酢酸 (3m l) を室温で滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌したのち、濃縮し、表題化合物 (420m g) を得た。

質量分析値 (E S I-MS, m/z) : 203 (M<sup>+</sup>+1)

実施例182: N-(1H-5-インダゾリル)-N-テトラヒドロ-1H-3-ピロリルアミン

実施例180 (474mg) をクロロホルム (3m l) に溶解し、そこへ、95%トリフルオロ酢酸 (3m l) を室温で滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌したのち、濃縮し、表題化合物 (510m g) を得た。

質量分析値 (E S I-MS, m/z) : 217 (M<sup>+</sup>+1)

実施例183: N-[1-(シクロヘキシルメチル)-4-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

4-ピペリドン塩酸塩・1水和物 (77 mg) およびシクロヘキサンカルボキシアルデヒド (62m g) をメタノール (1m l) に溶解し、三酢酸水素化ホウ素 (106 m g) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、さらに5-アミノインダゾール (54mg) を加え30分攪拌し、ボラン-ピリジン錯体 (0.05m l) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 m l) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (15m g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 0.80-0.90 (m, 2 H), 1.10-1.30 (m, 2 H), 1.30-1.59 (m, 3 H), 1.60-1.80 (m, 6 H), 2.03-2.20 (m, 6 H), 2.80-2.90 (m, 2 H), 3.25-3.35 (m, 1 H), 6.75-6.82 (m, 2 H), 7.28 (d, J=8.8 H z, 1 H), 7.86 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 313 ( $M^+ + 1$ )

実施例184 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-(1-ベンチル-4-ピペリ  
ジル) アミン

4-ピペリドン塩酸塩・1水和物 (77 mg) およびバレルアルデヒド (43mg) をメタノール (1ml) に溶解し、三酢酸水素化ホウ素 (106mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、さらに5-アミノインダゾール (54mg) を加え30分攪拌し、ボラン-ピリジン錯体 (0.05ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (2mg) を得た。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 287 ( $M^+ + 1$ )

実施例185 : N-(1-ヘキシル-4-ピペリジル)-N-(1H-5-インダゾ  
リル) アミン

4-ピペリドン塩酸塩・1水和物 (77 mg) およびカプロンアルデヒド (50mg) をメタノール (1ml) に溶解し、三酢酸水素化ホウ素 (106mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、さらに5-アミノインダゾール (54mg) を加え30分攪拌し、ボラン-ピリジン錯体 (0.05ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (2mg) を得た。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 301 ( $M^+ + 1$ )

実施例186 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-(1-イソブチル-4-ピペ  
リジル) アミン

4-ピペリドン塩酸塩・1水和物 (77 mg) およびイソブチルアルデヒド (36mg) をメタノール (1ml) に溶解し、三酢酸水素化ホウ素 (106mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、さらに5-アミノインダゾール (54mg) を加え30分攪拌し、ボラン-ピリジン錯体 (0.05ml) を加えた。反応混合物

を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1 m l）を加え、クロロホルム-プロパノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物（1m g）を得た。

質量分析値（ESI-MS,  $m/z$ ）：272 ( $M^+ + 1$ )

実施例187：N-（1H-5-インダゾリル）-N-[1-（2-フェニルプロピル）-4-ピベリジル]アミン

4-ピベリドン塩酸塩・1水和物（77 mg）および2-フェニルプロピオンアルデヒド（68m g）をメタノール（1m l）に溶解し、三酢酸水素化ホウ素（106m g）を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、さらに5-アミノインダゾール（54mg）を加え30分攪拌し、ボラン-ピリジン錯体（0.05m l）を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1 m l）を加え、クロロホルム-プロパノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物（21m g）を得た。

質量分析値（ESI-MS,  $m/z$ ）：335 ( $M^+ + 1$ )

実施例188：N-[1-（2-シクロヘキセニルメチル）-4-ピベリジル]-N-（1H-5-インダゾリル）アミン

4-ピベリドン塩酸塩・1水和物（77 mg）および1, 2, 3, 6-テトラヒドロベンズアルデヒド（55m g）をメタノール（1m l）に溶解し、三酢酸水素化ホウ素（106m g）を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、さらに5-アミノインダゾール（54mg）を加え30分攪拌し、ボラン-ピリジン錯体（0.05m l）を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1 m l）を加え、クロロホルム-プロパノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物（6m g）を得た。

質量分析値（ESI-MS,  $m/z$ ）：301 ( $M^+ + 1$ )

実施例189：（4-ペンジルピベラジノ）（1H-5-インダゾリル）メタノン

1-ベンジルピペラジン (256 mg) および 1H-5-インダゾールカルボン酸 (中間体 2) (243mg) をジメチルホルムアミド (3ml) に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (263mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (225mg) およびジメチルアミノピリジン (5mg) を加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題化合物 (30mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 2.20–2.80 (m, 4H), 3.20–4.10 (m, 6H), 7.18–7.33 (m, 5H), 7.38 (d,  $J=8.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.43 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.78 (s, 1H), 8.04 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 321 ( $M^++1$ )

実施例 190 : N5-(1-ベンジルテトラヒドロ-1H-3-ピロリル)-1H-5-インダゾールカルボキシアミド

1-ベンジル-3-アミノピロリジン (256 mg) および 1H-5-インダゾールカルボン酸 (中間体 2) (243mg) をジメチルホルムアミド (3ml) に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (383mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (306mg) およびジメチルアミノピリジン (5mg) を加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題化合物 (21mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.90–2.03 (m, 1H), 2.37–2.57 (m, 2H), 2.73–2.83 (m, 1H), 3.02–3.12 (m, 1H), 3.20–3.32 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 4.79–4.89 (m, 1H), 7.23–7.40 (m, 6H), 7.81

(d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H) 8.07 (s, 1H), 8.24 (s, 1H).  
質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 321 ( $M^++1$ )

実施例191: N5-(1-ベンジルテトラヒドロ-1H-3-ピロリル)-1H-5-インダゾールカルボキシアミド

4-アミノ-1-ベンジルピペリジン (280 mg) および 1H-5-インダゾールカルボン酸 (中間体2) (243mg) をジメチルホルムアミド (3ml) に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (383mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (306mg) およびジメチルアミノピリジン (5mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (42mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz): 1.60-1.80 (m, 2H), 1.95-2.08 (m, 2H), 2.20-2.32 (m, 2H), 2.90-2.98 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 3.80-3.86 (m, 1H), 7.16-7.40 (m, 5H), 7.46 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.75 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H), 8.07 (s, 1H), 8.14 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 335 ( $M^++1$ )

実施例192: エチル 4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサンカルボキシレート

エチル 4-オキソシクロヘキサン カルボキシレート (0.85g)、5-アミノインダゾール (0.60g) をメタノール (10ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.81ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、表題化合物 (1.37g) をほぼ1:1の鏡像異性体として得

た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.15–1.23 (m, 6H), 1.40–1.56 (m, 3H), 1.60–1.70 (m, 3H), 1.74–1.82 (m, 1H), 1.87–2.05 (m, 5H), 2.15–2.32 (m, 3H), 2.40–2.48 (m, 1H), 3.14–3.23 (m, 1H), 3.38–3.46 (m, 1H), 4.03–4.14 (m, 4H), 6.75–6.99 (m, 4H), 7.23 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.81 (s, 1H), 7.83 (s, 1H).

実施例193: エチル 2-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサンカルボキシレート

エチル 2-オキソシクロヘキサノールカルボキシレート (0.85 g)、5-アミノインダゾール (0.60 g)、をメタノール (10 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.81 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、クロロホルム-ブタン-2-オール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、表題化合物 (1.37 g) をほぼ1:1の鏡像異性体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.10 (t,  $J=7.1\text{ Hz}$ , 3H), 1.13 (d,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 3H), 1.33–1.46 (m, 4H), 1.55–1.75 (m, 5H), 1.80–1.88 (m, 1H), 1.90–1.99 (m, 2H), 2.10–2.20 (m, 1H), 2.25–2.37 (m, 1H), 2.78–2.88 (m, 2H), 3.49 (dt,  $J=3.9\text{ Hz}$ , 10.5 Hz, 1H), 3.67–3.74 (m, 2H), 3.94–4.10 (m, 5H), 6.75–6.95 (m, 4H), 7.23 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.81 (s, 2H).

実施例194: (3R)-1-ベンジルテトラヒドロ-1H-3-ピロリル (1H-5-インダゾリル) エーテル

1H-5-インダゾールオール (中間体1) (67mg) と (S)-1-ベンジル



ー3ーピロリジノール (89mg)、トリフェニルホスフィン (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルムープロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (42mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.94–2.02 (m, 1H), 2.21–2.33 (m, 1H), 2.48–2.63 (m, 1H), 2.65–2.77 (m, 2H), 2.90–3.00 (m, 1H), 3.60 (d,  $J=12.7\text{ Hz}$ , 1H), 3.65 (d,  $J=12.7\text{ Hz}$ , 1H), 4.73–4.84 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.97 (d,  $J=9.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.20–7.31 (m, 6H), 7.88 (s, 1H) .

実施例195: (3S)ー1ーベンジルテトラヒドロー1Hー3ーピロリル (1Hー5ーインダゾリル) エーテル

(R)ー(ー)ーピロリジノール塩酸塩 (73mg) および炭酸カリウム (165mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、ベンジルクロライド (70mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1Hー5ーインダゾールオール (中間体1) (67mg) と中間体A、トリフェニルホスフィン (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルムープロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (45mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.94–2.02 (m, 1H), 2.21–2.33 (m, 1H), 2.48–2.63 (m, 1H), 2.65–2.77 (m, 2H), 2.90–3.00 (m, 1H), 3.60 (d,  $J=12.7\text{ Hz}$ , 1H), 3.65 (d,  $J=12.7\text{ Hz}$ , 1H), 4.73–4.84 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.97 (d,  $J=9.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.20–7.31 (m, 6H), 7.88 (s, 1H) .

7 Hz, 1H), 3.65 (d,  $J=12.7$  Hz, 1H), 4.73–4.84 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.97 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 7.20–7.31 (m, 6H), 7.88 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 294 ( $M^++1$ )

実施例196: 1-ベンジル-3-ピペリジル (1H-5-インダゾリル) エーテル

3-ヒドロキシピペリジン (61mg) および炭酸カリウム (165mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、ベンジルクロライド (70mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール (中間体1) (67mg) と中間体A、トリフェニルホスフィン (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (46mg) を得た。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 308 ( $M^++1$ )

実施例197: 1H-5-インダゾリル (1-メチル-3-ピペリジル) エーテル

1H-5-インダゾールオール (中間体1) (67mg) と1-メチル-3-ヒドロキシピペリジン (58mg)、トリフェニルホスフィン (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (36mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.45–1.50 (m, 1H), 1.50–1.65 (m, 1H), 1.75–1.90 (m, 1H), 1.90–2.05 (m, 1H), 2.05–2.25 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.

5.0–2.60 (m, 1H), 2.85–2.95 (m, 1H), 4.26–4.36 (m, 1H), 7.02 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.30 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 7.88 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 232 ( $M^+ + 1$ )

実施例198: 1H-5-インダゾリル (1-メチル-3-ピペリジル) エーテル

1H-5-インダゾールオール (中間体1) (67mg) と 1-メチル-3-ヒドロキシピペリジン (58mg)、トリフェニルホスフィン (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (36mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.14 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.70–1.90 (m, 3H), 1.96–2.05 (m, 1H), 2.21–2.36 (m, 1H), 2.38–2.50 (m, 1H), 2.80–2.91 (m, 1H), 2.93–3.05 (m, 1H), 3.15–3.25 (m, 1H), 3.85 (dd,  $J=6.8$  Hz, 9.0 Hz, 1H), 3.98–4.06 (m, 1H), 7.04–7.10 (m, 2H), 7.35 (d,  $J=9.8$  Hz, 1H), 7.94 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 246 ( $M^+ + 1$ )

実施例199: 1-(3-シクロヘキセニルメチル)-3-ピペリジル (1H-5-インダゾリル) エーテル

3-ヒドロキシピペリジン (71mg) および1、2、3、6-テトラヒドロベンズアルデヒド (77mg) をメタノール/THF (1:1, 2ml) に溶解し、そこへ、室温で三酢酸水素化ホウ素 (211mg) を少しずつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール (中間体1) (67mg) と中間体A、トリフェニルホスフィン (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (20mg) を得た。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 312 ( $M^+ + 1$ )

実施例200: 1-(2-クロロベンジル)-4-ピペリジル (1H-5-インダゾリル) エーテル

4-ヒドロキシピペリジン (61mg) および炭酸カリウム (165mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、2-クロロベンジルクロライド (100mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール (中間体1) (67mg) と中間体A、トリフェニルホスフィン (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (2mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.80-1.92 (m, 2H), 1.95-2.08 (m, 2H), 2.30-2.45 (m, 2H), 2.76-2.90 (m, 2H), 3.58-3.70 (m, 2H), 4.27-4.36 (m, 1H), 7.08 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.14 (s, 1H), 7.24-7.28 (m, 3H), 7.33 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.37 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 342 ( $M^+ + 1$ )

実施例201: 1-(3-クロロベンジル)-4-ピペリジル (1H-5-インダゾリル) エーテル

ル) エーテル

4-ヒドロキシピペリジン (61mg) および炭酸カリウム (165mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、3-クロロベンジルクロライド (100mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール (中間体1) (67mg) と中間体A、トリフェニルホスフィン (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (7mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.79-1.92 (m, 2H), 1.95-2.08 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.68-2.80 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 4.23-4.35 (m, 1H), 7.06 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.14 (s, 1H), 7.18-7.28 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.37 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 342 ( $M^+ + 1$ )

実施例202: 1-(4-クロロベンジル)-4-ピペリジル (1H-5-インダゾールル) エーテル

4-ヒドロキシピペリジン (61mg) および炭酸カリウム (165mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、4-クロロベンジルクロライド (100mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール (中間体1) (67mg) と中間体A、トリフェニルホスフィン (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、

クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (4mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.76–1.92 (m, 2H), 1.95–2.08 (m, 2H), 2.20–2.40 (m, 2H), 2.68–2.80 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 4.23–4.36 (m, 1H), 7.05 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.13 (s, 1H), 7.24–7.28 (m, 4H), 7.36 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (s, 1H) .

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 342 ( $M^++1$ )

実施例203 : 1-(4-フルオロベンジル)-4-ピペリジル (1H-5-インダゾリル) エーテル

4-ヒドロキシピペリジン (61mg) および炭酸カリウム (165mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、4-フルオロベンジルクロライド (86mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール (中間体1) (67mg) と中間体A、トリフェニルホスフィン (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレート (トルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (7mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.72–1.85 (m, 2H), 1.88–2.03 (m, 2H), 2.15–2.33 (m, 2H), 2.60–2.75 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 4.20–4.30 (m, 1H), 6.88–6.97 (m, 2H), 7.01 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.08 (s, 1H), 7.20–7.28 (m, 2H), 7.31 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.89 (s, 1H) .

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 326 ( $M^+ + 1$ )

実施例204: 1H-5-インダゾリル[1-(3-ニトロベンジル)-4-ピペリジ  
ル]エーテル

4-ヒドロキシピペリジン (61mg) および炭酸カリウム (165mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、3-ニトロベンジルクロライド (103mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール (中間体1) (67mg) と中間体A、トリフェニルホスフィン (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (11mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.80-1.92 (m, 2H), 1.95-2.08 (m, 2H), 2.28-2.40 (m, 2H), 2.68-2.80 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 4.28-4.38 (m, 1H), 7.07 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.36 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.49 (dd,  $J=5.6\text{Hz}$ ,  $7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.67 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (s, 1H), 8.10 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.21 (s, 1H).

実施例205: 1H-5-インダゾリル[1-(4-ニトロベンジル)-4-ピペリジ  
ル]エーテル

4-ヒドロキシピペリジン (61mg) および炭酸カリウム (165mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、4-ニトロベンジルクロライド (103mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール (中間体1) (67mg) と中間体A、トリフェニルホスフィン (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジ

エチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (7mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.80–1.92 (m, 2H), 1.95–2.08 (m, 2H), 2.28–2.40 (m, 2H), 2.68–2.80 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 4.28–4.38 (m, 1H), 7.06 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.14 (s, 1H), 7.38 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.95 (s, 1H), 8.16 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H) .

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 353 ( $\text{M}^+ + 1$ )

実施例206 : (3S) - 1 - (2-クロロベンジル) テトラヒドロ-1H-3-ピロリル (1H-5-インダゾリル) エーテル

(R) - (-) - ピロリジノール塩酸塩 (73mg) および炭酸カリウム (165mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、2-クロロベンジルクロライド (97mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール (中間体1) (67mg) と中間体A、トリフェニルホスフィン (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (25mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.95–2.08 (m, 1H), 2.33 (dt,  $J=7.3\text{Hz}$ , 14.2Hz, 1H), 2.65–2.73 (m, 1H), 2.82–2.92 (m, 2H), 3.08 (dd,  $J=6.1\text{Hz}$ , 10.5Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 4.80–4.88 (m, 1



H), 6.99 (s, 1H), 7.02 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 7.13–7.24 (m, 2H), 7.30–7.37 (m, 2H), 7.49 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.95 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 328 ( $M^++1$ )

実施例207: (3S)-1-(3-クロロベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル (1H-5-インダゾリル) エーテル

(R)-(-)-ピロリジノール塩酸塩 (73mg) および炭酸カリウム (165mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、3-クロロベンジルクロライド (97mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール (中間体1) (67mg) と中間体A、トリフェニルホスフィン (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレート (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (25mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.92–2.08 (m, 1H), 2.33 (dt,  $J=7.1$  Hz, 13.9 Hz, 1H), 2.55–2.65 (m, 1H), 2.70–2.85 (m, 2H), 2.98 (dd,  $J=6.1$  Hz, 10.3 Hz, 1H), 3.63 (d,  $J=13.2$  Hz, 1H), 3.65 (d,  $J=12.9$  Hz, 1H), 4.80–4.88 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.02 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 7.16–7.24 (m, 3H), 7.34 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.33–7.37 (m, 1H), 7.95 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 328 ( $M^++1$ )

実施例208: (3S)-1-(4-クロロベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル (1H-5-インダゾリル) エーテル

(R)-(-)-ピロリジノール塩酸塩 (73mg) および炭酸カリウム (165mg)

g) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、そこへ、4-クロロベンジルクロライド (97 mg) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール (中間体1) (67 mg) と中間体A、トリフェニルホスフィン (131 mg) をテトラヒドロフラン (1 ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50 ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (14 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.95–2.08 (m, 1H), 2.29 (dt,  $J=7.3\text{ Hz}$ ,  $13.9\text{ Hz}$ , 1H), 2.52–2.62 (m, 1H), 2.70–2.80 (m, 2H), 2.94 (dd,  $J=6.3\text{ Hz}$ ,  $10.5\text{ Hz}$ , 1H), 3.60 (d,  $J=13.2\text{ Hz}$ , 1H), 3.63 (d,  $J=13.2\text{ Hz}$ , 1H), 4.77–4.84 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.02 (d,  $J=9.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.25–7.35 (m, 4H), 7.32 (d,  $J=9.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.91 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 328 ( $M^+ + 1$ )

実施例209: (3S)-1-(4-フルオロベンジル) テトラヒドロ-1H-3-ピロリル (1H-5-インダゾリル) エーテル

(R)-(-)-ピロリジノール塩酸塩 (73 mg) および炭酸カリウム (165 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、そこへ、4-フルオロベンジルクロライド (97 mg) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール (中間体1) (67 mg) と中間体A、トリフェニルホスフィン (131 mg) をテトラヒドロフラン (1 ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50 ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、

クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (18mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.92–2.02 (m, 1H), 2.26 (dt,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 14.2 Hz, 1H), 2.48–2.57 (m, 1H), 2.65–2.77 (m, 2H), 2.90 (dd,  $J=6.3\text{ Hz}$ , 10.5 Hz, 1H), 3.60 (d,  $J=2.9\text{ Hz}$ , 1H), 3.59 (d,  $J=12.9\text{ Hz}$ , 1H), 4.73–4.84 (m, 1H), 6.87–6.97 (m, 4H), 7.20–7.27 (m, 2H), 7.29 (d,  $J=9.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.91 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 312 ( $M^++1$ )

実施例210: (3S) – (1H-5-インダゾリル) [1 – (3-ニトロベンジル) テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]エーテル

(R) – (–) –ピロリジノール塩酸塩 (73mg) および炭酸カリウム (165mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、3-ニトロベンジルクロライド (103mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール (中間体1) (67mg) と中間体A、トリフェニルホスフィン (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40% ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (25mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 2.00–2.10 (m, 1H), 2.33 (dt,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 13.9 Hz, 1H), 2.55–2.65 (m, 1H), 2.75–2.86 (m, 2H), 2.98 (dd,  $J=6.1\text{ Hz}$ , 10.5 Hz, 1H), 3.75 (d,  $J=13.7\text{ Hz}$ , 1H), 3.76

(d,  $J=13.4$  Hz, 1H), 4.82–4.88 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.02 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 7.45 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.08 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 8.21 (s, 1H).

実施例211: (3S) – (1H-5-インダゾリル) [1 – (4-ニトロベンジル) テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]エーテル

(R) – (–) –ピロリジノール塩酸塩 (73mg) および炭酸カリウム (165mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、4-ニトロベンジルクロライド (103mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール (中間体1) (67mg) と中間体A、トリフェニルホスフィン (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (40mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 2.02–2.10 (m, 1H), 2.33 (dt,  $J=7.6$  Hz,  $13.9$  Hz, 1H), 2.55–2.63 (m, 1H), 2.75–2.86 (m, 2H), 2.98 (dd,  $J=5.8$  Hz,  $10.2$  Hz, 1H), 3.75 (d,  $J=13.9$  Hz, 1H), 3.76 (d,  $J=13.9$  Hz, 1H), 4.82–4.88 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.02 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 7.51 (t,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.15 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 339 ( $M^+ + 1$ )

実施例212: 1 – (2-クロロベンジル) – 3-ピペリジル (1H-5-インダゾ

リル) エーテル

3-ヒドロキシピペリジン (61mg) および炭酸カリウム (165mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、2-クロロベンジルクロライド (97mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール (中間体1) (67mg) と中間体A、トリフェニルホスフィン (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (23mg) を得た。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 342 ( $M^+ + 1$ )

実施例213: 1-(3-クロロベンジル)-3-ピペリジル (1H-5-インダゾール) エーテル

3-ヒドロキシピペリジン (61mg) および炭酸カリウム (165mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、3-クロロベンジルクロライド (97mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール (中間体1) (67mg) と中間体A、トリフェニルホスフィン (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (25mg) を得た。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 342 ( $M^+ + 1$ )

実施例214: 1-(4-クロロベンジル)-3-ピペリジル (1H-5-インダゾール) エーテル

3-ヒドロキシピペリジン (61mg) および炭酸カリウム (165mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、4-クロロベンジルクロライド (97mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール (中間体1) (67mg) と中間体A、トリフェニルホスフィン (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (27mg) を得た。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 342 ( $M^+ + 1$ )

実施例215: 1-(4-フルオロベンジル)-3-ピペリジル (1H-5-インダゾリル) エーテル

3-ヒドロキシピペリジン (61mg) および炭酸カリウム (165mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、4-フルオロベンジルクロライド (86mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール (中間体1) (67mg) と中間体A、トリフェニルホスフィン (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (14mg) を得た。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 326 ( $M^+ + 1$ )

実施例216: 1H-5-インダゾリル[1-(3-ニトロベンジル)-3-ピペリジル]エーテル

3-ヒドロキシピペリジン (61mg) および炭酸カリウム (165mg) をジメチ

ルホルムアミド (1 ml) に溶解し、そこへ、3-ニトロベンジルクロライド (103mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール (中間体1) (67mg) と中間体A、トリフェニルホスフィン (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (25mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.46–1.57 (m, 1H), 1.57–1.70 (m, 1H), 1.73–1.88 (m, 1H), 2.05–2.15 (m, 1H), 2.15–2.34 (m, 2H), 2.63–2.68 (m, 1H), 2.3.04 (m, 2H), 3.63 (s, 1H), 4.32–4.38 (m, 1H), 7.05 (d,  $J=9.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.14 (s, 1H), 7.36 (d,  $J=9.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.43 (t,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.62 (d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.93 (s, 1H), 8.07 (d,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 2H), 8.21 (s, 1H).

実施例217: 1H-5-インダゾリル[1-(1-フェニルエチル)-3-ピペリジン]エーテル

3-ヒドロキシピペリジン (61mg) および炭酸カリウム (165mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、(1-ブロモエチル)ベンゼン (111mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

1H-5-インダゾールオール (中間体1) (67mg) と中間体A、トリフェニルホスフィン (131mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、室温で40%ジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (0.50ml) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム

で乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物 (23mg) を得た。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 322 ( $M^+ + 1$ )

実施例218: N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(1-フェニルエチル)-4-ピペリジル]アミン

4-ピペリドン塩酸塩1水和物 (77mg) および炭酸カリウム (138mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、(1-プロモエチル) ベンゼン (93mg) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aと5-アミノインダゾール (52mg)、酢酸 (0.02ml) をメタノール (1ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.07ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 (14mg) を、2種類の鏡像異性体 (比ほぼ50:50) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 1. 4.0-1.75 (m, 10H), 1.98-2.28 (m, 8H), 2.80-2.95 (m, 2H), 3.00-3.15 (m, 2H), 3.20-3.32 (m, 2H), 3.50-3.63 (m, 2H), 6.73-6.78 (m, 4H), 7.23-7.28 (m, 6H), 7.30-7.34 (m, 6H), 7.84 (s, 2H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 321 ( $M^+ + 1$ )

実施例219: N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(1-フェニルエチル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリジル]アミン

実施例179 (700mg) をクロロホルム (3ml) に溶解し、そこへ、95%トリフルオロ酢酸 (3ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌したのち、濃縮した。炭酸カリウム (690mg) とジメチルホルムアミド (3ml) を加え攪拌し、その反応混合物に、(1-プロモエチル) ベンゼン (408mg) のアセトニト



リル溶液 (2m l) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3m l) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を150m g、2種類の鏡像異性体 (比ほぼ50:50) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 1. 30-1.39 (m, 6H), 1.54-1.72 (m, 1H), 2.17-2.28 (m, 2H), 2.28-2.45 (m, 3H), 2.53-2.61 (m, 1H), 2.65-2.70 (m, 2H), 2.70-2.77 (m, 2H), 3.17-3.25 (m, 2H), 3.88-3.98 (m, 2H), 6.63-6.73 (m, 4H), 7.10-7.30 (m, 12H), 7.80 (s, 1H), 7.82 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 307 ( $\text{M}^+ + 1$ )

実施例220: N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(1-フェニルエチル)-3-ピペリジル]アミン

実施例181 (700mg) をクロロホルム (3m l) に溶解し、そこへ、95%トリフルオロ酢酸 (3m l) を室温で滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌したのち、濃縮した。炭酸カリウム (690mg) とジメチルホルムアミド (3m l) を加え攪拌し、その反応混合物に、(1-ブロモエチル) ベンゼン (408m g) のアセトニトリル溶液 (2m l) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3m l) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を185m g、2種類の鏡像異性体 (比ほぼ50:50) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 1. 28-1.34 (m, 6H), 1.40-1.55 (m, 4H), 1.55-1.70 (m, 4H), 2.18-2.45 (m, 3H), 2.64-2.74 (m, 2H), 3.41-3.54 (m, 4H), 6.66-6.78 (m, 4H), 7.12-7.26 (m, 12H), 7.80 (s, 2H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 321 ( $M^+ + 1$ )

実施例221: メチル 2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ピペリジノ]-2-フェニルアセテート

3-ヒドロキシピペリジン (1.41 g) および炭酸カリウム (2.76 g) をジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、そこへ、メチル  $\alpha$ -ブromoフェニルアセテート (3.23 g) のアセトニトリル溶液 (20 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (3 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (5 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (3.69 g) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (1.33 g), 酢酸 (0.2 ml) をメタノール (20 ml) に溶解し、室温でボラン-ピリジン錯体 (1.5 ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、クロロホルム-ブopanol (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 (3.55 g) を、2種類の鏡像異性体 (比ほぼ50:50) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 1.44-1.62 (m, 4H), 1.64-1.78 (m, 4H), 2.18-2.52 (m, 6H), 2.67-2.88 (m, 2H), 3.46-3.56 (m, 2H), 3.60 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 4.06-4.10 (m, 2H), 6.65-6.81 (m, 4H), 7.18-7.38 (m, 12H), 7.79 (s, 2H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 365 ( $M^+ + 1$ )

実施例222: 2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ピペリジノ]-2-フェニルアセティックアシッド

実施例221 (500 mg) をメタノール (1 ml) と3 N水酸化ナトリウム水溶液

(1ml) に溶解し、室温で18時間攪拌したのち、1 N塩酸で PH = 7 付近に中和し、濃縮した。

残さを、水／アセトニトリルで展開するODSカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を450mg、2種類の鏡像異性体（比ほぼ50：50）として得た。

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 349 ( $M^+ - 1$ )

実施例223: N1-メチル- 2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ) ピペリジノ]-2-フェニルアセトアミド

メチルアミン (30mg) および実施例222 (88mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (86mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (77mg) およびジメチルアミノピリジン (5mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を52mg、2種類の鏡像異性体（比ほぼ50：50）として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 1. 33-1.50 (m, 2H), 1.55-1.69 (m, 2H), 1.70-1.95 (m, 4H), 2.12-2.42 (m, 3H), 2.42-2.55 (m, 1H), 2.58-2.67 (m, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.48-3.58 (m, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 6.72-6.83 (m, 4H), 7.20-7.38 (m, 12H), 7.83 (s, 2H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 364 ( $M^+ + 1$ )

実施例224: N1-プロピル- 2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ) ピペリジノ]-2-フェニルアセトアミド

プロピルアミン (30mg) および実施例222 (88mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (86mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (77mg)

g) およびジメチルアミノピリジン(5mg)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を72mg、2種類の鏡像異性体(比ほぼ50:50)として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 0.79 (t,  $J=7.3$ , 3H), 0.82 (t,  $J=7.6$ , 3H), 1.25–1.50 (m, 6H), 1.52–1.65 (m, 2H), 1.65–1.78 (m, 2H), 1.78–1.94 (m, 2H), 2.00–2.20 (m, 2H), 2.22–2.33 (m, 1H), 2.40–2.55 (m, 2H), 2.70–2.87 (m, 3H), 2.90–3.03 (m, 1H), 3.10–3.19 (m, 4H), 3.45–3.54 (m, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 6.65–6.76 (m, 4H), 7.15–7.27 (m, 12H), 7.78 (s, 2H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 391 ( $M^++1$ )

実施例225: N1-シクロプロピル-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ピペリジノ]-2-フェニルアセトアミド

シクロプロピルアミン(30mg)および実施例222(88mg)をジメチルホルムアミド(1ml)に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(86mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(77mg)およびジメチルアミノピリジン(5mg)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を64mg、1種類の鏡像異性体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) as a mixture of 2 diastereomers: -0.50–0.06 (m, 4H), 0.16–0.34 (m, 4H), 1.10–1.23 (m, 2H), 1.23–1.35 (m, 2H), 1.40–1.50 (m,

2 H), 1.55–1.75 (m, 3 H), 1.80–1.90 (m, 1 H), 1.98–2.10 (m, 2 H), 2.12–2.18 (m, 1 H), 2.18–2.28 (m, 1 H), 2.30–2.39 (m, 1 H), 2.40–2.50 (m, 1 H), 3.00–3.10 (m, 2 H), 3.40 (s, 1 H), 3.41 (s, 1 H), 6.25–6.35 (m, 4 H), 6.75–6.87 (m, 12 H), 7.39 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 390 ( $M^+ + 1$ )

実施例226: N1, N1-ジエチルー 2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ピペリジノ]-2-フェニルアセトアミド

ジエチルアミン (35mg) および実施例222 (88mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、1-エチルー 3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (86mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (77mg) およびジメチルアミノピリジン (5mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を58mg、1種類の鏡像異性体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) one diastereomer: 0.95 (t,  $J=7.1$ , 3 H), 1.01 (t,  $J=7.1$ , 3 H), 1.42–1.58 (m, 2 H), 1.60–1.75 (m, 2 H), 2.35–2.50 (m, 2 H), 2.58–2.68 (m, 1 H), 2.74–2.82 (m, 1 H), 3.02–3.32 (m, 6 H), 3.35–3.53 (m, 2 H), 4.31 (s, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 6.72 (t,  $J=8.8$ , 1 H), 7.15–7.30 (m, 4 H), 7.30–7.37 (m, 2 H), 7.76 (s, 2 H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 406 ( $M^+ + 1$ )

実施例227: N1-(2-フルオロエチル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ピペリジノ]-2-フェニルアセトアミド

2-フルオロエチルアミン塩酸塩 (50mg) および実施例222 (88mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、そこへ、1-エチルー 3-(3-ジメチル

アミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (86mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (77mg) およびジメチルアミノピリジン (5mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を39mg、2種類の鏡像異性体 (比ほぼ50:50) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 1. 27-1.40 (m, 2H), 1.55-1.68 (m, 2H), 1.68-1.80 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 2H), 1.95-2.15 (m, 2H), 2.24-2.35 (m, 2H), 2.45-2.60 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 2H), 3.25-3.45 (m, 2H), 3.45-3.62 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 4.27-4.40 (m, 2H), 4.40-4.55 (m, 2H), 6.67-6.73 (m, 4H), 7.15-7.30 (m, 12H), 7.79 (s, 1H), 7.80 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 396 ( $M^+ + 1$ )

実施例228: N1, N1-ジメチル-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ピペリジノ]-2-フェニルアセトアミド

ジメチルアミン (100mg) および実施例222 (350mg) をジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (257mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (227mg) およびジメチルアミノピリジン (5mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を180mg、2種類の鏡像異性体 (比ほぼ50:50) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 1. 40-1.60 (m, 4H), 1.60-1.77 (m, 4H), 2.22-2.52 (m, 4H), 2.52-2.65 (m, 2H), 2.70-3.03 (m,

2 H), 2.86 (s, 6 H), 3.44–3.54 (m, 4 H), 4.32–4.45 (m, 2 H), 6.65–6.79 (m, 4 H), 7.15–7.40 (m, 12 H), 7.75–7.80 (m, 2 H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 378 ( $M^+ + 1$ )

実施例229: メチル 2-(4-フルオロフェニル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ピペリジノ]-2-フェニルアセテート

4-フルオロフェニル酢酸メチル (252mg), N-ブロモコハク酸イミド (354mg) およびアゾビスイソブチロニトリル (10mg) を四塩化炭素 (3ml) に溶解し、80°Cで18時間攪拌した。室温に冷却後、エーテルを加え、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

実施例180 (407mg) をクロロホルム (3ml) に溶解し、そこへ、95%トリフルオロ酢酸 (3ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌したのち、濃縮した。炭酸カリウム (mg) とジメチルホルムアミド (3ml) を加え攪拌し、その反応混合物に、中間体Aのアセトニトリル溶液 (2ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を370mg、2種類の鏡像異性体 (比ほぼ50:50) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 1.52–1.70 (m, 4 H), 1.70–1.90 (m, 4 H), 2.32–2.64 (m, 6 H), 2.75–2.95 (m, 2 H), 3.55–3.65 (m, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 4.12–4.28 (m, 2 H), 6.90–7.04 (m, 8 H), 7.34–7.48 (m, 6 H), 7.83 (s, 2 H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 383 ( $M^+ + 1$ )

実施例230: メチル 2-(4-クロロフェニル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ピペリジノ]-2-フェニルアセテート

4-クロロフェニル酢酸メチル (276mg), N-ブロモコハク酸イミド (354mg)

g) およびアゾビスイソブチロニトリル (10mg) を四塩化炭素 (3ml) に溶解し、80℃で18時間攪拌した。室温に冷却後、エーテルを加え、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

実施例180 (407mg) をクロロホルム (3ml) に溶解し、そこへ、95%トリフルオロ酢酸 (3ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌したのち、濃縮した。炭酸カリウム (mg) とジメチルホルムアミド (3ml) を加え攪拌し、その反応混合物に、中間体Aのアセトニトリル溶液 (2ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を420mg、2種類の鏡像異性体 (比ほぼ50:50) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 1. 52-1.70 (m, 4H), 1.68-1.90 (m, 4H), 2.32-2.60 (m, 6H), 2.75-2.93 (m, 2H), 3.53-3.65 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.10-4.22 (m, 2H), 6.80-6.97 (m, 4H), 7.22-7.40 (m, 12H), 7.84 (s, 2H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 399 ( $M^+ + 1$ )

実施例231: N1-(2-フルオロエチル)-2-(4-フルオロフェニル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ピペリジノ]-2-フェニルアセトアミド

実施例229 (192mg) をメタノール (1ml) と3N水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) に溶解し、室温で18時間攪拌したのち、1N塩酸で  $\text{PH} = 7$  付近に中和し、濃縮して中間体Aを得た。

2-フルオロエチルアミン塩酸塩 (99mg) および中間体Aをジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (191mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (153mg) およびジメチルアミノピリジン (5mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪



拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2m l) を加え、クロロホルム－プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を111mg、2種類の鏡像異性体 (比ほぼ50:50) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 1. 25–1.42 (m, 2H), 1.45–1.67 (m, 2H), 1.68–1.77 (m, 2H), 1.80–1.92 (m, 2H), 2.00–2.20 (m, 2H), 2.24–2.35 (m, 2H), 2.40–2.55 (m, 2H), 2.70–2.80 (m, 2H), 3.25–3.63 (m, 6H), 3.89 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 4.27–4.38 (m, 2H), 4.40–4.55 (m, 2H), 6.63–6.77 (m, 4H), 6.85–6.97 (m, 4H), 7.10–7.25 (m, 4H), 7.50–7.65 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.80 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 414 ( $M^+ + 1$ )

実施例232: N1-(2-フルオロエチル)-2-(4-クロロフェニル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ピペリジノ]-2-フェニルアセトアミド

実施例230 (200mg) をメタノール (1m l) と3N水酸化ナトリウム水溶液 (1m l) に溶解し、室温で18時間攪拌したのち、1N塩酸で  $\text{PH} = 7$  付近に中和し、濃縮して中間体Aを得た。

2-フルオロエチルアミン塩酸塩 (99mg) および中間体Aをジメチルホルムアミド (2m l) に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (191mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (153mg) およびジメチルアミノピリジン (5mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2m l) を加え、クロロホルム－プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を109mg、2種類の鏡像異性体 (比ほぼ50:50) として得

た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 1. 25–1.40 (m, 2H), 1.50–1.67 (m, 2H), 1.68–1.77 (m, 2H), 1.77–1.92 (m, 2H), 2.00–2.20 (m, 2H), 2.24–2.35 (m, 2H), 2.40–2.57 (m, 2H), 2.70–2.90 (m, 2H), 3.25–3.65 (m, 6H), 3.89 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 4.27–4.40 (m, 2H), 4.40–4.55 (m, 2H), 6.63–6.77 (m, 4H), 7.10–7.25 (m, 10H), 7.50–7.70 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.80 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 430 ( $M^+ + 1$ )

実施例233: N1-(O-メチルヒドロキシル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ピペリジノ]-2-フェニルアセトアミド

実施例222 (175mg) をメタノール (1ml) と 3N水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) に溶解し、室温で18時間攪拌したのち、1N塩酸で  $\text{PH} = 7$  付近に中和し、濃縮して中間体Aを得た。

O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (84mg) および中間体Aをジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (263mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (225mg) およびジメチルアミノピリジン (5mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を202mg、2種類の鏡像異性体 (比ほぼ50:50) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 1. 32–1.50 (m, 2H), 1.55–1.70 (m, 2H), 1.72–1.94 (m, 4H), 2.00–2.45 (m, 4H), 2.50–2.65 (m, 2H), 2.73–2.95 (m, 2H), 3.25–3.45 (m, 2H), 3.

4.5 – 3.62 (m, 2H), 3.64 (s, 6H), 4.00 – 4.15 (m, 2H), 6.72 – 6.83 (m, 4H), 7.25 – 7.35 (m, 12H), 7.83 (s, 2H).

実施例234: N1 – (O-エチルヒドロキシル) – 2 – [3 – (1H-5-インダゾリルアミノ) ピペリジノ] – 2-フェニルアセトアミド

実施例222 (175mg) をメタノール (1ml) と 3N水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) に溶解し、室温で18時間攪拌したのち、1N塩酸で PH = 7 付近に中和し、濃縮して中間体Aを得た。

O-エチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (98mg) および中間体Aをジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (263mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (225mg) およびジメチルアミノピリジン (5mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を204mg、2種類の鏡像異性体 (比ほぼ50:50) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 1. 11 (t,  $J=7.1$ , 6H), 1.30 – 1.45 (m, 2H), 1.55 – 1.65 (m, 2H), 1.68 – 1.88 (m, 4H), 2.15 – 2.40 (m, 4H), 2.45 – 2.60 (m, 2H), 2.73 – 2.85 (m, 2H), 3.45 – 3.55 (m, 2H), 3.70 – 3.88 (m, 4H), 3.96 – 4.15 (m, 2H), 6.70 – 6.77 (m, 4H), 7.20 – 7.27 (m, 12H), 7.78 (s, 2H).

実施例235: N1 – (O-メチルヒドロキシル) – N1-メチル-2 – [3 – (1H-5-インダゾリルアミノ) ピペリジノ] – 2-フェニルアセトアミド

実施例222 (175mg) をメタノール (1ml) と 3N水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) に溶解し、室温で18時間攪拌したのち、1N塩酸で PH = 7 付近に中和し、濃縮して中間体Aを得た。

N, 0-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (98mg) および中間体Aをジメチルホルムアミド (2m l) に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (263mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (225mg) およびジメチルアミノピリジン (5mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2m l) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を124m g、2種類の鏡像異性体 (比ほぼ50:50) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 1. 4.5-2.05 (m, 8H), 2.33-3.05 (m, 8H), 3.15 (s, 6H), 3.42 (s, 6H), 3.55-3.73 (m, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 6.76-6.85 (m, 4H), 7.23-7.38 (m, 8H), 7.38-7.48 (m, 4H), 7.79 (s, 2H).

実施例236: N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(1-フェニルプロピル)-3-ピペリジル]アミン

エチルベンゼン (110mg), N-プロモこはく酸イミド (267mg) およびアゾビスイソブチロニトリル (10mg) を四塩化炭素 (3m l) に溶解し、80°Cで18時間攪拌した。室温に冷却後、エーテルを加え、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

実施例180 (252mg) をクロロホルム (3m l) に溶解し、そこへ、95%トリフルオロ酢酸 (3m l) を室温で滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌したのち、濃縮した。炭酸カリウム (276mg) とジメチルホルムアミド (3m l) を加え攪拌し、その反応混合物に、中間体Aのアセトニトリル溶液 (2m l) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3m l) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を130m g、2種類の鏡像異性体

(比ほぼ50:50)として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 0.73 (q,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 6H), 1.35–1.90 (m, 8H), 2.20–2.75 (m, 2H), 2.20–2.45 (m, 4H), 3.20–3.30 (m, 2H), 3.38–3.58 (m, 2H), 6.66–6.76 (m, 4H), 7.07–7.27 (m, 12H), 7.80 (s, 2H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 335 ( $M^++1$ )

実施例237: N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(1-フェニルブチル)-3-ピペリジル]アミン

プロピルベンゼン (120mg), N-プロモコハク酸イミド (267mg) およびアゾビスイソブチロニトリル (10mg) を四塩化炭素 (3ml) に溶解し、80°Cで18時間攪拌した。室温に冷却後、エーテルを加え、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

実施例180 (252mg) をクロロホルム (3ml) に溶解し、そこへ、95%トリフルオロ酢酸 (3ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌したのち、濃縮した。炭酸カリウム (276mg) とジメチルホルムアミド (3ml) を加え攪拌し、その反応混合物に、中間体Aのアセトニトリル溶液 (2ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を125mg、2種類の鏡像異性体 (比ほぼ50:50) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 0.37 (q,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 6H), 0.60–0.85 (m, 4H), 0.85–1.46 (m, 8H), 1.70–2.00 (m, 6H), 2.05–2.40 (m, 2H), 2.85–2.97 (m, 2H), 2.97–3.15 (m, 2H), 6.25–6.33 (m; 4H), 6.65–6.85 (m, 12H), 7.38 (s, 2H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 349 ( $M^++1$ )

実施例238：2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ピペリジノ]-2-フェニル-1-エタノール

水素化リチウムアルミニウム (50mg) を THF (2ml) に懸濁し、そこへ Ki16245 (364mg) の THF 溶液 (2ml) を 0℃ で滴下した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌したのち、0℃ に冷却し、水 (0.5ml) を滴下した。硫酸ナトリウム (300mg) を加え、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した後、セライトで濾過した。濾液を減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題化合物を 293mg、2 種類の鏡像異性体 (比ほぼ 50:50) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 1. 4.0–1.80 (m, 8H), 2.40–2.55 (m, 2H), 2.55–2.75 (m, 2H), 2.75–3.05 (m, 2H), 3.40–3.80 (m, 6H), 3.90–4.10 (m, 2H), 6.71–6.79 (m, 4H), 7.15–7.35 (m, 12H), 7.80 (s, 2H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 337 ( $\text{M}^+ + 1$ )

実施例239：N1-(3,4-ジメトキシベンジル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ピペリジノ]-2-フェニルアセトアミド

ベラトリルアミン (257mg) および実施例222 (350mg) をジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し、そこへ、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (256mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (227mg) およびジメチルアミノピリジン (10mg) を加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題化合物 (310mg) を得た。

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 500 ( $\text{M}^+ + 1$ )

実施例240：N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2-メチル-1-フェニルプロピル)-3-ピペリジル]アミン

イソブチルベンゼン (201mg), N-ブromoこはく酸イミド (354mg) およびア

ゾビスイソブチロニトリル (10mg) を四塩化炭素 (3ml) に溶解し、80℃で18時間攪拌した。室温に冷却後、エーテルを加え、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

実施例180 (407mg) をクロロホルム (3ml) に溶解し、そこへ、95%トリフルオロ酢酸 (3ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌したのち、濃縮した。炭酸カリウム (414mg) とジメチルホルムアミド (3ml) を加え攪拌し、その反応混合物に、中間体Aのアセトニトリル溶液 (2ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題化合物を62mg、2種類の鏡像異性体 (比ほぼ50:50) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) as a mixture of 2 diastereomers: 0.62 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H), 0.63 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H), 1.02 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H), 1.07 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H), 1.30–1.72 (m, 10H), 2.00–2.32 (m, 6H), 2.32–2.60 (m, 2H), 2.93 (d,  $J=10.0\text{Hz}$ , 1H), 2.96 (d,  $J=11.2\text{Hz}$ , 1H), 3.42–3.57 (m, 2H), 6.70–6.77 (m, 4H), 7.00–7.06 (m, 4H), 7.15–7.28 (m, 8H), 7.81 (s, 2H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 349 ( $M^++1$ )

実施例241: N1-ベンジル-N4-(1H-5-インダゾリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、ベンジルアミン (53mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しずつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、

クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (14mg)、シン体 (24 mg) で得た。

(アンチ体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.05–1.32 (m, 4H), 1.95–2.03 (m, 2H), 2.05–2.20 (m, 2H), 2.52 (tt,  $J=3.9\text{ Hz}$ , 11.0Hz, 1H), 3.20 (tt,  $J=3.7\text{ Hz}$ , 11.0Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 6.68–6.77 (m, 2H), 7.22 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.25–7.30 (m, 5H), 7.81 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 321 ( $M^++1$ )

(シン体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.50–1.82 (m, 8H), 2.68 (tt,  $J=3.9\text{ Hz}$ , 7.6Hz, 1H), 3.44–3.52 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 6.70–6.77 (m, 2H), 7.20–7.32 (m, 6H), 7.80 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 321 ( $M^++1$ )

実施例242 : N1 – (1H-5-インダゾリル) – N4-メチル-1, 4-シクロヘキサンジアミン

4 – (1H-5-インダゾリルアミノ) – 1-シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、メチルアミン (20mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (1mg)、シン体 (1 mg) で得た。

(アンチ体)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 245 ( $M^++1$ )

(シン体)



質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 245 ( $M^+ + 1$ )

実施例243 : N1 - (1H-5-インダゾリル) - N4-プロピル-1, 4-シクロ  
ヘキサンジアミン

4 - (1H-5-インダゾリルアミノ) - 1-シクロヘキサノン (中間体3)  
(57mg)、プロピルアミン (30mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温  
で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しずつ加えた。反応混合物を室温で18時間  
攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、  
0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、そ  
れぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、  
クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム  
で乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (5mg)、シン体 (5mg) で得た。

(アンチ体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 0.87 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 3H),  
1.04-1.32 (m, 4H), 1.42-1.53 (m, 2H), 1.91  
-2.03 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.42-2.53  
(m, 1H), 2.58 (t,  $J=7.4\text{ Hz}$ , 2H), 3.19 (tt,  $J=$   
3.4 Hz, 10.5 Hz, 1H), 6.68-6.77 (m, 2H), 7.2  
2 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.81 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 273 ( $M^+ + 1$ )

(シン体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 0.87 (t,  $J=7.4\text{ Hz}$ , 3H),  
1.50-1.95 (m, 10H), 2.76-2.90 (m, 2H), 2.9  
5-3.08 (m, 1H), 3.53-3.60 (m, 1H), 6.69 (s,  
1H), 6.72 (d,  $J=9.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.16 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ,  
1H), 7.75 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 273 ( $M^+ + 1$ )

実施例244 : N1 - (1H-5-インダゾリル) - N4 - (1-フェニルエチル) -  
1, 4-シクロヘキサンジアミン

4 - (1H-5-インダゾリルアミノ) - 1-シクロヘキサノン (中間体3)

(57mg)、1-フェニルエチルアミン (61mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しずつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (20mg)、シン体 (15mg) で得た。

(アンチ体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 0.90–1.30 (m, 4H), 1.30 (d,  $J=2.6\text{ Hz}$ , 3H), 1.70–1.80 (m, 2H), 2.00–2.15 (m, 2H), 2.91 (tt,  $J=3.7\text{ Hz}$ , 11.0 Hz, 2H), 3.14 (tt,  $J=3.6\text{ Hz}$ , 10.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 6.66–6.76 (m, 2H), 7.15–7.30 (m, 6H), 7.80 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 335 ( $M^++1$ )

(シン体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.31 (d,  $J=6.6\text{ Hz}$ , 3H), 1.48–1.78 (m, 8H), 2.40–2.50 (m, 1H), 3.40–3.48 (m, 1H), 3.85–3.92 (m, 1H), 6.70–6.77 (m, 2H), 7.15–7.30 (m, 6H), 7.79 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 335 ( $M^++1$ )

実施例245 : N1-(4-フルオロベンジル)-N4-(1H-5-インダゾリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、4-フルオロベンジルアミン (70mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しずつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCに

より精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（2 ml）を加え、クロロホルム-プロパノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体（20mg）、シン体（12 mg）で得た。

（アンチ体）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.01–1.30 (m, 4H), 1.92–2.04 (m, 2H), 2.08–2.18 (m, 2H), 2.49 (tt,  $J=3.6\text{ Hz}$ , 10.7 Hz, 1H), 3.19 (tt,  $J=3.7\text{ Hz}$ , 10.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 6.68–6.76 (m, 2H), 6.94 (t,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.16–7.28 (m, 3H), 7.81 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 339 ( $M^+ + 1$ )

（シン体）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.45–1.60 (m, 2H), 1.60–1.71 (m, 4H), 1.71–1.82 (m, 2H), 2.62–2.70 (m, 1H), 3.43–3.50 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 6.70–6.77 (m, 2H), 6.93 (t,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.16–7.28 (m, 3H), 7.81 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 339 ( $M^+ + 1$ )

実施例246 : N1 – (2-フルオロエチル) – N4 – (1H-5-インダゾリル) – 1, 4-シクロヘキサンジアミン

4 – (1H-5-インダゾリルアミノ) – 1-シクロヘキサノン（中間体3）（57mg）、2-フルオロエチルアミン塩酸塩（50mg）をメタノール（1 ml）に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素（105mg）を少しずつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（2 ml）を加え、クロロホルム-プロパノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体（12mg）、シ

ン体 (12 mg) で得た。

(アンチ体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.00–1.40 (m, 4H), 1.91–2.00 (m, 2H), 2.10–2.20 (m, 2H), 2.49 (tt,  $J=7.4\text{ Hz}$ , 10.7 Hz, 1H), 2.85 (t,  $J=4.9\text{ Hz}$ , 1H), 2.92 (t,  $J=4.9\text{ Hz}$ , 1H), 3.19 (tt,  $J=3.7\text{ Hz}$ , 10.6 Hz, 1H), 4.43 (t,  $J=4.8\text{ Hz}$ , 1H), 4.55 (t,  $J=4.8\text{ Hz}$ , 1H), 6.68–6.77 (m, 2H), 7.22 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.82 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 277 ( $M^+ + 1$ )

(シン体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.45–1.56 (m, 2H), 1.58–1.70 (m, 4H), 1.70–1.82 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.84 (t,  $J=4.9\text{ Hz}$ , 1H), 2.91 (t,  $J=4.9\text{ Hz}$ , 1H), 3.45–3.53 (m, 1H), 4.44 (t,  $J=4.9\text{ Hz}$ , 1H), 4.56 (t,  $J=4.9\text{ Hz}$ , 1H), 6.68–6.75 (m, 2H), 7.22 (d,  $J=9.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.80 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 277 ( $M^+ + 1$ )

実施例247 : N1-シクロプロピル-N4-(1H-5-インダゾリル)-1, 4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、シクロプロピルアミン (30mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しずつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (5mg)、シン体 (12 mg) で得た。

(アンチ体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $-0.13$ — $0.07$  (m, 2H),  $-0.03$ — $0.02$  (m, 2H),  $0.65$ — $0.85$  (m, 4H),  $1.60$ — $1.75$  (m, 5H),  $2.12$ — $2.21$  (m, 1H),  $2.72$ — $2.81$  (m, 1H),  $6.28$ — $6.33$  (m, 2H),  $6.80$  (d,  $J=8.6$  Hz, 1H),  $7.40$  (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 271 ( $M^++1$ )

(シン体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) :  $-0.13$ — $0.07$  (m, 2H),  $-0.04$ — $0.02$  (m, 2H),  $1.02$ — $1.16$  (m, 2H),  $1.18$ — $1.38$  (m, 6H),  $1.64$  (tt,  $J=3.7$  Hz,  $6.6$  Hz, 1H),  $2.28$ — $2.38$  (m, 1H),  $3.04$ — $3.10$  (m, 1H),  $6.28$ — $6.35$  (m, 2H),  $6.80$  (d,  $J=9.5$  Hz, 1H),  $7.39$  (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 271 ( $M^++1$ )

実施例248: N1-(1H-5-インダゾリル)-1, 4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダジリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3)

(57mg)、酢酸アンモニウム (100mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しずつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、アンチ体 (10mg)、シン体 (12 mg) を得た。

(アンチ体)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 231 ( $M^++1$ )

(シン体)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 231 ( $M^++1$ )

実施例249: N1-シクロヘキシルメチル-N4-(1H-5-インダゾリル)-1, 4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダジリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3)

(57mg)、シクロヘキサンメチルアミン (57mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しずつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (29mg)、シン体 (35 mg) で得た。

(アンチ体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 0.78–0.92 (m, 2H), 1.06–1.28 (m, 7H), 1.30–1.45 (m, 1H), 1.55–1.80 (m, 5H), 1.90–2.00 (m, 2H), 2.10–2.20 (m, 2H), 2.38–2.51 (m, 3H), 3.15–3.25 (m, 1H), 6.71–6.77 (m, 2H), 7.22 (d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.81 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 327 ( $M^++1$ )

(シン体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 0.76–0.90 (m, 2H), 1.05–1.25 (m, 4H), 1.35–1.45 (m, 1H), 1.45–1.82 (m, 12H), 2.41 (d,  $J=6.6\text{ Hz}$ , 1H), 2.56 (tt,  $J=3.9\text{ Hz}$ , 8.3 Hz, 1H), 3.90–4.10 (m, 2H), 6.67–6.75 (m, 2H), 7.21 (d,  $J=9.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.80 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 327 ( $M^++1$ )

実施例250 : N1-シクロプロピルメチル-N4-(1H-5-インダゾリル)-1,4-シクロヘキサジアミン

4-(1H-5-インダジリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、シクロプロピルメチルアミン (54mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しずつ加えた。反応混合物を

室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2 ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体(13mg)、シン体(7 mg)で得た。

(アンチ体)

質量分析値(ESI-MS,  $m/z$ ): 285 ( $M^+ + 1$ )

(シン体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $-0.09-0.04$  (m, 2H),  $0.30-0.40$  (m, 2H),  $0.82-0.88$  (m, 2H),  $1.42-1.80$  (m, 8H),  $2.39$  (d,  $J=6.8$  Hz, 2H),  $2.55-2.63$  (m, 1H),  $3.40-3.50$  (m, 1H),  $6.62-6.68$  (m, 2H),  $7.12$  (d,  $J=9.8$  Hz, 1H),  $7.70$  (s, 1H).

質量分析値(ESI-MS,  $m/z$ ): 285 ( $M^+ + 1$ )

実施例251: N1-シクロヘキシル-N4-(1H-5-インダゾリル)-1, 4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダジリルアミノ)-1-シクロヘキサノン(中間体3)(57mg)、シクロヘキシルアミン(50mg)をメタノール(1ml)に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素(105mg)を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2 ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体(22mg)、シン体(23 mg)で得た。

(アンチ体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $1.01-1.38$  (m, 10H),  $1.61-1.74$  (m, 2H),  $1.82-1.92$  (m, 2H),  $1.92-2.$

0.4 (m, 2H), 2.08–2.18 (m, 2H), 2.55–2.75 (m, 2H), 3.12–3.25 (m, 1H), 6.66–6.77 (m, 2H), 7.22 (d,  $J=8.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.81 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 313 ( $M^++1$ )

(シン体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.02–1.25 (m, 4H), 1.35–1.58 (m, 4H), 1.58–1.75 (m, 2H), 1.77–2.10 (m, 8H), 2.85–2.98 (m, 1H), 3.01–3.14 (m, 1H), 3.50–3.61 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.75 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.14 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.73 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 313 ( $M^++1$ )

実施例252: N1-シクロヘプチル-N4-(1H-5-インダゾリル)-1, 4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダジリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、シクロヘプチルアミン (57mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しずつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (20mg)、シン体 (31mg) で得た。

(アンチ体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.03–1.28 (m, 4H), 1.30–1.39 (m, 4H), 1.39–1.54 (m, 4H), 1.55–1.67 (m, 2H), 1.72–1.86 (m, 2H), 1.90–2.00 (m, 2H), 2.10–2.20 (m, 2H), 2.56 (tt,  $J=3.6\text{ Hz}$ , 10.5 Hz, 1H), 2.70–2.82 (m, 1H), 3.17 (tt,  $J$



= 3.6 Hz, 10.7 Hz, 1H), 6.67–6.75 (m, 2H), 7.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 327 (M<sup>+</sup>+1)

(シン体)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 1.23–1.69 (m, 14H), 1.72–1.88 (m, 4H), 1.88–2.05 (m, 2H), 2.84–3.04 (m, 2H), 3.50–3.60 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.75 (d, J=8.8 Hz, 1H) 7.17 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 327 (M<sup>+</sup>+1)

実施例253 : N1 – (2, 3-ジヒドロ-1H-インデニル) – N4 – (1H-5-インダゾリル) – 1, 4-シクロヘキサンジアミン

4 – (1H-5-インダゾリルアミノ) – 1-シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、1-アミノインダン (67mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (17mg)、シン体 (18mg) で得た。

(アンチ体)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 1.06–1.23 (m, 2H), 1.24–1.40 (m, 2H), 1.70–1.82 (m, 1H), 1.94–2.09 (m, 2H), 2.11–2.20 (m, 2H), 2.32–2.42 (m, 1H), 2.67–2.80 (m, 2H), 2.90–3.00 (m, 1H), 3.22 (tt, J=3.9 Hz, 11.0 Hz, 1H), 4.31 (t, J=6.6 Hz, 1H), 6.70–6.77 (m, 2H), 7.10–7.19 (m, 3H), 7.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J=4.

4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 347 ( $M^+ + 1$ ).

(シン体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.50–1.89 (m, 9H), 2.32–2.43 (m, 1H), 2.68–2.79 (m, 1H), 2.82–3.00 (m, 2H), 3.45–3.54 (m, 1H), 4.28 (t,  $J=6.6$  Hz, 1H), 6.71–6.77 (m, 2H), 7.08–7.15 (m, 3H), 7.19 (d,  $J=9.5$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J=3.7$  Hz, 1H), 7.80 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 347 ( $M^+ + 1$ )

実施例254: N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-[(1S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル]-1, 4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダジリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、(S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチルアミン (74mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (9mg)、シン体 (14 mg) で得た。

(アンチ体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.08–1.38 (m, 4H), 1.57–1.95 (m, 5H), 2.04–2.21 (m, 3H), 2.58–2.70 (m, 3H), 3.22 (tt,  $J=3.7$  Hz, 10.7 Hz, 1H), 3.82 (t,  $J=4.4$  Hz, 1H), 6.71–6.77 (m, 2H), 6.97–7.04 (m, 1H), 7.04–7.25 (m, 2H), 7.22 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 7.26–7.32 (m, 1H), 7.81 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 361 ( $M^+ + 1$ )

(シン体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.52–2.04 (m, 12H), 2.64 (dt,  $J=8.3\text{ Hz}$ , 16.8 Hz, 1H), 2.77 (dt,  $J=5.4\text{ Hz}$ , 17.1 Hz, 1H), 2.86–2.95 (m, 1H), 3.45–3.54 (m, 1H), 3.78–3.93 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.78 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.33–7.41 (m, 1H), 7.78 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 361 ( $M^+ + 1$ )

実施例255 : N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-(1, 2, 2-トリメチルプロピル)-1, 4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、(2-アミノ-3, 3-ジメチルブタン (51mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (8mg)、シン体 (5 mg) で得た。

(アンチ体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 0.89 (s, 9H), 1.01–1.20 (m, 5H), 1.93–2.21 (m, 3H), 2.26–2.75 (m, 1H), 3.15–3.25 (m, 1H), 6.66–6.75 (m, 2H), 7.22 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.79 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 315 ( $M^+ + 1$ )

(シン体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 0.85 (s, 9H), 0.91–1.05 (m, 3H), 1.40–1.83 (m, 8H), 2.20–2.37 (m,

1 H), 2.57–2.75 (m, 1 H), 3.38–3.50 (m, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.76 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 7.22 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 315 ( $M^++1$ )

実施例256: N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-[1-(1H-3-インドリル)エチル]-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダジリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、トリプタミン (80mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しずつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (26mg)、シン体 (24 mg) で得た。  
(アンチ体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.02–1.25 (m, 4 H), 1.85–1.95 (m, 2 H), 2.05–2.17 (m, 2 H), 2.44 (tt,  $J=3.9$  Hz, 10.8 Hz, 1 H), 2.86–2.97 (m, 4 H), 3.16 (tt,  $J=3.6$  Hz, 10.8 Hz, 1 H), 6.67–6.73 (m, 2 H), 6.98 (s, 1 H), 7.05 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H), 7.13 (t,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 7.20 (d,  $J=9.8$  Hz, 1 H), 7.29 (t,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 7.56 (t,  $J=8.0$  Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 374 ( $M^++1$ )

(シン体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.38–1.52 (m, 2 H), 1.53–1.76 (m, 9 H), 2.59 (tt,  $J=3.9$  Hz, 8.3 Hz, 1 H), 2.93 (s, 1 H), 3.43–3.51 (m, 1 H), 6.65–6.73 (m, 2 H), 6.97 (s, 1 H), 7.05 (t,  $J=8.1$  Hz,

1 H), 7.13 (t, J=8.3 Hz, 1 H), 7.18 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.28 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.56 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 374 ( $M^+ + 1$ )

実施例257: N1-[2-(1H-5-インダゾリル)エチル]-N4-(1H-5-インダゾリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダジリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、ヒスタミン塩酸塩 (92mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しずつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (1mg)、シン体 (2mg) で得た。

(アンチ体)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 374 ( $M^+ + 1$ )

(シン体)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 374 ( $M^+ + 1$ )

実施例258: N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-[2-(3-チエニル)エチル]-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダジリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、2-チオフェンエチルアミン (64mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しずつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (30mg)、シン体 (23mg) で得た。

(アンチ体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.05–1.28 (m, 4H), 1.90–2.00 (m, 2H), 2.08–2.20 (m, 2H), 2.46 (tt,  $J=3.6\text{ Hz}$ ,  $10.5\text{ Hz}$ , 1H), 2.90 (t,  $J=5.6\text{ Hz}$ , 2H), 2.96 (t,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 1H), 3.16 (tt,  $J=3.7\text{ Hz}$ ,  $10.7\text{ Hz}$ , 1H), 6.67–6.75 (m, 2H), 6.77 (d,  $J=3.4\text{ Hz}$ , 1H), 6.86 (dd,  $J=3.4\text{ Hz}$ ,  $5.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.07 (d,  $J=5.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.21 (d,  $J=8.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.81 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 341 ( $M^++1$ )

(シン体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.42–1.54 (m, 2H), 1.58–1.78 (m, 6H), 2.64 (tt,  $J=3.9\text{ Hz}$ ,  $8.0\text{ Hz}$ , 1H), 2.89 (t,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 1H), 2.99 (t,  $J=6.4\text{ Hz}$ , 2H), (s, 1H), 3.43–3.51 (m, 1H), 6.67–6.74 (m, 2H), 6.75–6.78 (m, 1H), 6.83–6.88 (m, 1H), 7.07 (d,  $J=5.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.20 (d,  $J=9.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.79 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 341 ( $M^++1$ )

実施例259 : N1 – (1H-5-インダゾリル) – N4-フェニルエチル-1, 4-シクロヘキサンジアミン

4 – (1H-5-インダゾリルアミノ) – 1-シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、2-フェネチルアミン (61mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (30mg)、シン体 (24 mg) で

得た。

(アンチ体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.02–1.25 (m, 4H), 1.88–1.96 (m, 2H), 2.07–2.16 (m, 2H), 2.45 (t,  $J=3.7\text{ Hz}$ , 10.5 Hz, 1H), 2.75 (t,  $J=7.1\text{ Hz}$ , 2H), 2.87 (t,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 2H), 3.17 (tt,  $J=3.7\text{ Hz}$ , 10.5 Hz, 1H), 6.67–6.75 (m, 2H), 7.10–7.17 (m, 3H), 7.17–7.25 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), .  
質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 335 ( $M^++1$ )

(シン体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.50–1.65 (m, 2H), 1.65–1.88 (m, 6H), 2.76–2.88 (m, 1H), 2.97 (s, 4H), 3.45–3.55 (m, 1H), 6.65–6.70 (m, 2H), 7.07–7.19 (m, 6H), 7.74 (s, 1H).  
質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 335 ( $M^++1$ )

実施例260 : N1-(5-イソキノリル)-N4-プロピル-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(5-イソキノリルアミノ)-1-シクロヘキサノン(中間体4)(60mg)、プロピルアミン(30mg)をメタノール(1ml)に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素(105mg)を少しずつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2ml)を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体(18mg)、シン体(22 mg)で得た。

(アンチ体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 0.87 (t,  $J=7.4\text{ Hz}$ , 3H), 1.18–1.33 (m, 4H), 1.41–1.52 (m, 2H), 1.94–2.06 (m, 2H), 2.14–2.26 (m, 2H), 2.44–2.5

8 (m, 1H), 2.57 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H), 3.31–3.44 (m, 1H), 4.06–4.20 (m, 1H), 6.70 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J=6.1$  Hz, 1H), 8.38 (d,  $J=5.9$  Hz, 1H), 9.07 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 284 ( $M^++1$ )

(シン体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 0.86 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H), 1.40–1.50 (m, 2H), 1.50–1.60 (m, 2H), 1.68–1.76 (m, 4H), 1.80–1.90 (m, 2H), 2.57 (t,  $J=7.3$  Hz, 2H), 2.58–2.68 (m, 1H), 3.60–3.70 (m, 1H), 4.33–4.45 (m, 1H), 6.68 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.36 (t,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J=5.8$  Hz, 1H), 8.37 (d,  $J=6.1$  Hz, 1H), 9.07 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 284 ( $M^++1$ )

実施例261: N1-(2-フルオロエチル)-N4-(5-イソキノリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(5-イソキノリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体4) (60mg)、2-フルオロエチルアミン塩酸塩 (50mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しずつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (18mg)、シン体 (12mg) で得た。

(アンチ体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.18–1.34 (m, 4H), 1.



9.5–2.05 (m, 2H), 2.16–2.30 (m, 2H), 2.45–2.60 (m, 1H), 2.86 (t,  $J=4.9$  Hz, 1H), 2.93 (t,  $J=4.9$  Hz, 1H), 3.33–3.45 (m, 1H), 4.07–4.21 (m, 1H), 4.44 (t,  $J=4.8$  Hz, 1H), 4.56 (t,  $J=4.7$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J=6.1$  Hz, 1H), 8.38 (d,  $J=6.1$  Hz, 1H), 9.07 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 288 ( $M^+ + 1$ )

(シン体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.50–1.62 (m, 2H), 1.63–1.78 (m, 4H), 1.80–1.90 (m, 2H), 2.69 (t,  $J=3.9$  Hz, 7.8 Hz, 1H), 2.84 (t,  $J=4.9$  Hz, 1H), 2.91 (t,  $J=4.7$  Hz, 1H), 3.60–3.70 (m, 1H), 4.31–4.41 (m, 1H), 4.44 (t,  $J=5.0$  Hz, 1H), 4.56 (t,  $J=5.0$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.36 (t,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J=6.1$  Hz, 1H), 8.38 (d,  $J=6.1$  Hz, 1H), 9.07 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 284 ( $M^+ + 1$ )

実施例262 : N1-シクロプロピル-N4-(5-イソキノリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(5-イソキノリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体4) (60mg)、シクロプロピルアミン (30mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しずつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム

で乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (11mg)、シン体 (12 mg) で得た。

(アンチ体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $-0.16\text{--}0.09$  (m, 2H),  $-0.04\text{--}0.20$  (m, 2H),  $0.75\text{--}0.93$  (m, 4H),  $1.58\text{--}1.72$  (m, 3H),  $1.75\text{--}1.85$  (m, 2H),  $2.16\text{--}2.27$  (m, 1H),  $2.87\text{--}3.03$  (m, 1H),  $3.60\text{--}3.85$  (m, 1H),  $6.29$  (d,  $J=7.6\text{ Hz}$ , 1H),  $6.79$  (d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1H),  $7.00$  (t,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 1H),  $7.02$  (d,  $J=6.0\text{ Hz}$ , 1H),  $7.96$  (d,  $J=6.1\text{ Hz}$ , 1H),  $8.65$  (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 282 ( $M^++1$ )

(シン体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $-0.04\text{--}0.02$  (m, 2H),  $0.07\text{--}0.13$  (m, 2H),  $0.90\text{--}1.58$  (m, 8H),  $1.68\text{--}1.78$  (m, 1H),  $2.48$  (tt,  $J=3.9\text{ Hz}$ ,  $7.8\text{ Hz}$ , 1H),  $3.28\text{--}3.40$  (m, 1H),  $3.95\text{--}4.13$  (m, 1H),  $6.39$  (d,  $J=7.6\text{ Hz}$ , 1H),  $6.89$  (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H),  $7.06$  (t,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 1H),  $7.16$  (t,  $J=6.1\text{ Hz}$ , 1H),  $8.08$  (d,  $J=5.8\text{ Hz}$ , 1H),  $8.76$  (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 282 ( $M^++1$ )

実施例263 : N1-(5-イソキノリル)-N4-フェニルエチル-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(5-イソキノリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体4) (60mg)、2-フェニルエチルアミン (61mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、それぞれの化合物を含む分画に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナト

リウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去してアンチ体 (24mg)、シン体 (11 mg) で得た。

(アンチ体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.15–1.30 (m, 4H), 1.92–2.03 (m, 2H), 2.12–2.25 (m, 2H), 2.45–2.55 (m, 1H), 2.76 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.88 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.29–3.42 (m, 1H), 4.05–4.18 (m, 1H), 6.69 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.12–7.26 (m, 6H), 7.37 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (t,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H), 8.37 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H), 9.06 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 346 ( $M^++1$ )

(シン体)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.46–1.58 (m, 2H), 1.64–1.74 (m, 4H), 1.76–1.86 (m, 2H), 2.65 (tt,  $J=3.7\text{Hz}$ , 8.1Hz, 1H), 2.76 (tt,  $J=6.8\text{Hz}$ , 7.3Hz, 2H), 2.86 (tt,  $J=6.8\text{Hz}$ , 7.1Hz, 2H), 3.60–3.70 (m, 1H), 4.28–4.42 (m, 1H), 6.69 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.10–7.26 (m, 6H), 7.37 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H), 8.38 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H), 9.07 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 346 ( $M^++1$ )

実施例264 : N1 – (1H–5–インダゾリル) – N4 – イソプロピル – 1, 4 – シクロヘキサンジアミン

4 – (1H–5–インダゾリルアミノ) – 1 – シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、2 – チオフェンエチルアミン (64mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しづつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸–メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCに

より精製し、アンチ体 (21mg)、シン体 (14 mg) を得た。

(アンチ体)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 273 ( $M^+ + 1$ )

(シン体)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 273 ( $M^+ + 1$ )

実施例265 : N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-イソブチル-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、イソブチルアミン (37mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しずつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、アンチ体 (8mg)、シン体 (6mg) を得た。

(アンチ体)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 287 ( $M^+ + 1$ )

(シン体)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 287 ( $M^+ + 1$ )

実施例266 : N1-エチル-N4-(1H-5-インダゾリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサノン (中間体3) (57mg)、エチルアミン (23mg) をメタノール (1ml) に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素 (105mg) を少しずつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、アンチ体 (10mg)、シン体 (10 mg) を得た。

(アンチ体)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 259 ( $M^+ + 1$ )

(シン体)

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 259 ( $M^+ + 1$ )

実施例267: N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-ペンチル-1, 4-シクロ  
ヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサノン(中間体3)  
(57mg)、アミルアミン(44mg)をメタノール(1ml)に溶解し、室温で  
三酢酸水素化ホウ素(105mg)を少しずつ加えた。反応混合物を室温で18時間攪  
拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。得られた残さを、  
0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLCにより精製し、ア  
ンチ体(10mg)、シン体(10mg)を得た。

(アンチ体)

質量分析値(ESI-MS,  $m/z$ ): 301 ( $M^+ + 1$ )

(シン体)

質量分析値(ESI-MS,  $m/z$ ): 301 ( $M^+ + 1$ )

実施例268: N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-ペンチル-1, 4-シクロ  
ヘキサンジアミン

4-(1H-5-インダゾリルアミノ)-1-シクロヘキサノン(中間体3)  
(57mg)、N-フェニルエチレンジアミン(68mg)をメタノール(1ml)  
に溶解し、室温で三酢酸水素化ホウ素(105mg)を少しずつ加えた。反応混合物  
を室温で18時間攪拌した後、塩酸-メタノールを加え、攪拌した後、濃縮した。  
得られた残さを、0.5%トリフルオロ酢酸水溶液/アセトニトリルで展開するHPLC  
により精製し、アンチ体(51mg)、シン体(45mg)を得た。

(アンチ体)

質量分析値(ESI-MS,  $m/z$ ): 350 ( $M^+ + 1$ )

(シン体)

質量分析値(ESI-MS,  $m/z$ ): 350 ( $M^+ + 1$ )

実施例269: N-(5-イソキノリル)-N-[1-(4-メチルペンチル)-3-ピペリジル]アミン

3-ヒドロキシピペリジン(1g)および炭酸カリウム(2.76g)を無水N,  
N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、そこへ1-ブロモ-4-メチ  
ルペンタン(1.65g)を室温で滴下した。反応溶液を室温で18時間攪拌した  
後、酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

得られた有機層は、減圧下濃縮し中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン (2.01g) を無水ジメチルスルホキサイド (10.2ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (2.78g) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (7.55ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して中間体をクルードで1.52g得た。

この中間体 (760mg) と5-アミノイソキノリン (473mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド (3.8ml) に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノール (3.8ml) と水素化ホウ素ナトリウム (77.6mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を17.4mg、収率1.36%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 0.91 (dd,  $J=2.0, 6.6\text{ Hz}$ , 6H), 1.22–1.28 (m, 2H), 1.48–1.61 (m, 4H), 1.73–1.78 (m, 2H), 2.29–2.41 (m, 4H), 2.47–2.59 (m, 1H), 2.66–2.75 (m, 1H), 3.74–3.84 (m, 1H), 6.77 (d,  $J=7.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.5 (d,  $J=6.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.27 (s, 1H), 7.44 (t,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.57 (d,  $J=5.9\text{ Hz}$ , 1H), 8.45 (d,  $J=6.1\text{ Hz}$ , 1H) .

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 312 ( $M^+ + 1$ )

実施例270 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(4-メチルベンチル)-3-ピペリジル]アミン

前述した中間体 (760mg) と5-アミノインダゾール (437mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド (3.8ml) に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノール (3.8ml) と水素化ホウ素ナトリウム (77.6mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル 40ml を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロ

ロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を8.0mg、収率0.53%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 0.88 (d,  $J=6.6\text{ Hz}$ , 6H), 1.14–1.20 (m, 2H), 1.45–1.59 (m, 1H), 1.72–1.83 (m, 2H), 2.27–2.35 (m, 4H), 2.45–2.55 (m, 1H), 2.72–2.82 (m, 1H), 3.54–3.66 (m, 1H), 6.82–6.85 (m, 2H), 7.28–7.30 (m, 1H), 7.87 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 301 ( $M^++1$ )

実施例271 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(4-メチルペンチル)-4-ピペリジル]アミン

4-ピペリドン塩酸塩一水和物 (768mg) および炭酸カリウム (1.38g) を無水N, N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、そこへ1-ブロモ-4-メチルペンタン (603mg) を室温で滴下した。反応溶液を室温で18時間攪拌した後、酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層は、減圧下濃縮し中間体を得た。

この中間体 (766mg) をチタニウムテトライソプロポキシド (3.8ml) に溶解し、5-アミノインダゾール (445mg) を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノール (3.8ml) と水素化ホウ素ナトリウム (79mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を200mg、収率13.3%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 0.89 (d,  $J=6.6\text{ Hz}$ , 6H), 1.15–1.26 (m, 2H), 1.49–1.59 (m, 5H), 2.07–2.23 (m, 1H), 2.35–2.39 (m, 2H), 2.90–3.00 (m, 2H), 3.29–3.38 (m, 1H), 6.80–6.82 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.88 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 301 ( $M^++1$ ), 299 ( $M^+-1$ )

実施例272 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(4,4,4-トリフルオロブチル)-3-ピペリ

ジル]アミン

3-ヒドロキシピペリジン (1 g) および炭酸カリウム (2.76 g) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、そこへ1-ブロモ-4,4,4-トリフルオロブタン (1.91 g) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン (1.78 g) を無水ジメチルスルホキサイド (7.55 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (2.45 g) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (7.55 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体 (800 mg) と5-アミノインダゾール (403 mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド (3.2 g) に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液に少量のメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (71 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を125 mg、収率3.83%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.56–1.58 (m, 1H), 1.70–1.78 (m, 5H), 2.09–2.21 (m, 2H), 2.37–2.42 (m, 5H), 2.70–2.80 (m, 1H), 3.54–3.64 (m, 1H), 6.81–6.85 (m, 2H), 7.29–7.32 (m, 1H), 7.88 (s, 1H) .

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 327 ( $M^+ + 1$ ), 325 ( $M^+ - 1$ )

実施例273 : N-(5-イソキノリル)-N-[1-(4,4,4-トリフルオロブチル)-3-ピペリジン]  
ル]アミン

前述した中間体 (800 mg) と5-アミノイソキノリン (433 mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド (3.2 g) に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液に少量のメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (71 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した



後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を263mg、収率1.56%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.60–1.83 (m, 8H), 2.42–2.52 (m, 2H), 3.75–3.84 (m, 1H), 4.85–5.00 (m, 1H), 6.76–6.78 (d,  $J=7.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.28 (d,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.45 (t,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.52 (d,  $J=6.1\text{ Hz}$ , 1H), 8.46 (d,  $J=6.1\text{ Hz}$ , 1H).  
質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 338 ( $M^++1$ ), 336 ( $M^+-1$ )

実施例274 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-(1-イソペンチル-3-ピペリジル)アミン

3-ヒドロキシピペリジン (1g) および炭酸カリウム (2.76g) をアセトニトリル (10ml) に溶解し、そこへ1-クロロ-3-メチルブタン (1.07g) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン (1.78g) を無水ジメチルスルホキサイド (7.55ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (2.45g) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (7.55ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体 (775mg) と5-アミノインダゾール (482mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド (3.8g) に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液に少量のメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (85mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を105mg、収率3.67%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 0.89–0.91 (m, 6H), 1.35–1.41 (m, 3H), 1.54–1.76 (m, 6H), 2.32–2.37 (m, 3H), 2.45–2.50 (m, 1H), 3.55–3.63 (m,

1H) 6.82–6.97 (m, 2H), 7.28–7.32 (m, 1H), 7.87–7.88 (m, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 278 ( $M^+ + 1$ )

実施例275: N-(1-イソペンチル-3-ピペリジル)-N-(5-イソキノリル)アミン

前述した中間体 (775 mg) と 5-アミノイソキノリン (523 mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド (3.8 g) に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液に少量のメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (85 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を 145 mg、収率 4.87% で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 0.94 (dd,  $J=4.6, 6.6$  Hz, 6H), 1.39–1.45 (m, 2H), 1.51–1.73 (m, 6H), 2.36–2.70 (m, 5H), 4.21 (m, 1H), 6.94–6.98 (m, 1H), 7.25–7.27 (m, 1H), 7.38–7.46 (m, 1H), 7.52–7.58 (m, 1H), 8.44–8.50 (m, 1H), 9.13–9.18 (m, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 297 ( $M^+ + 1$ )

実施例276: N-(5-イソキノリル)-N-[1-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-3-ピペリジル]アミン

3-ヒドロキシピペリジン (1g) および炭酸カリウム (2.76 g) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、そこへ 2, 4, 6-トリフルオロベンジルプロマイド (2.25 g) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン (1.78g) を無水ジメチルスルホキサイド (7.55 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (2.45 g) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (7.55 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体 (766 mg) をチタニウムテトライソプロポキシド (2.3 g) に溶解し、5-アミノイソキノリン (304 mg) を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノール (2.8 ml) と水素化ホウ素ナトリウム (50 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を 172 mg、収率 4.63% で得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.52–1.80 (m, 6H), 2.61–2.71 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.76–3.84 (m, 1H), 5.06–5.19 (m, 1H), 6.63–6.72 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.42 (t,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.52–7.53 (d,  $J=6.0\text{ Hz}$ , 1H), 8.47 (d,  $J=6.0\text{ Hz}$ , 1H).  
質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 372 ( $M^++1$ ), 370 ( $M^+-1$ )

実施例277 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2-メチルブチル)-3-ピペリジル]アミン

3-ヒドロキシピペリジン (1g) および炭酸カリウム (2.76 g) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、そこへ1-クロロ-3-メチルブタン (1.07 g) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン (1.78g) を無水ジメチルスルホキシド (7.55 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (2.45 g) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (7.55 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体 (723 mg) と5-アミノインダゾール (450 mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド (3.6 g) に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液に少量のメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (80 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮

シクロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を162mg、収率5.66%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 0.86–0.92 (m, 6H), 1.04–1.17 (m, 1H), 1.37–1.65 (m, 7H), 2.01–2.71 (m, 1H), 2.12–2.19 (m, 1H), 2.30–2.40 (m, 2H), 2.50–2.66 (m, 1H), 3.55–3.64 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.84 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 7.30 (d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H), 7.87 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 287 ( $\text{M}^++1$ ), 285 ( $\text{M}^+-1$ )

実施例278 : N-(5-イソキノリル)-N-[1-(2-メチルブチル)-3-ピペリジル]アミン

3-ヒドロキシピペリジン (1g) および炭酸カリウム (2.76g) をアセトニトリル (10ml) に溶解し、そこへ1-クロロ-3-メチルブタン (1.07g) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン (1.78g) を無水ジメチルスルホキサイド (7.55ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (2.45g) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (7.55ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体 (723mg) と5-アミノイソキノリン (487mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド (3.6g) に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液に少量のメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (80mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を138mg、収率4.64%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 0.91–0.98 (m, 6H), 1.14–1.26 (m, 8H), 2.06–2.25 (m, 2H), 2.57–2.65 (m, 2H), 3.77–3.85 (m, 1H), 6.77 (d,  $J=7.$

6 H z, 1 H), 7.28 (d, J=8.0 H z, 1 H), 7.45 (t, J=7.8 H z, 1 H), 7.53 (d, J=6.1 H z, 1 H), 8.46 (d, J=6.1 H z, 1 H), 9.14 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 298 ( $M^+ + 1$ ), 296 ( $M^+ - 1$ )

実施例279: N-(1H-5-インダゾリル)-N-(1-イソペンチル-4-ピペリジル)アミン

4-ピペリドン塩酸塩一水和物 (768 mg) および炭酸カリウム (1.38 g) を無水N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、そこへ1-クロロ-4-メチルブタン (533 mg) を室温で滴下した。反応溶液を室温で18時間攪拌した後、酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層は、減圧下濃縮し中間体を得た。

この中間体 (1.25 g) をチタニウムテトライソプロポキシド (6.25 g) に溶解し、5-アミノインダゾール (666 mg) を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノール (3.8 ml) と水素化ホウ素ナトリウム (95 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を200 mg、収率16.4%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 0.91 (d, J=6.6 H z, 6 H), 1.38-1.63 (m, 5 H), 2.10-2.17 (m, 4 H), 2.35-2.39 (m, 2 H), 2.89-2.95 (m, 2 H), 3.26-3.36 (m, 1 H), 6.79-6.82 (m, 2 H), 7.29 (d, J=8.5 H z, 1 H), 7.88 (d, J=1.0 H z, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 287 ( $M^+ + 1$ ), 285 ( $M^+ - 1$ )

実施例280: N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2-メチルブチル)-4-ピペリジル]アミン

4-ピペリドン塩酸塩一水和物 (768 mg) および炭酸カリウム (1.38 g) を無水N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、そこへ1-クロロ-2-メチルブタン (533 mg) を室温で滴下した。反応溶液を室温で18時間攪拌した後、酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウム

で乾燥した。得られた有機層は、減圧下濃縮し中間体を得た。

この中間体 (1.00 g) をチタニウムテトライソプロポキシド (5 g) に溶解し、5-アミノインダゾール (666 mg) を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノール (3.8 ml) と水素化ホウ素ナトリウム (95 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を 627 mg、収率 43.8% で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 0.84 (m, 6H), 1.04–1.14 (m, 1H), 1.40–1.61 (m, 4H), 2.01–2.11 (m, 6H), 2.81–2.86 (m, 2H), 3.28–3.33 (m, 1H), 6.80–6.82 (m, 2H), 7.29 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.88 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 287 ( $M^++1$ ), 285 ( $M^+-1$ )

実施例281 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2-メチルペンチル)-3-ピペリジル]アミン

3-ヒドロキシピペリジン (1g) および炭酸カリウム (2.76g) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、そこへ1-クロロ-2-メチルペンタン (1.21 g) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン (1.78g) を無水ジメチルスルホキシド (7.5 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (2.45 g) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (7.55 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体 (1.0 g) と5-アミノインダゾール (575 mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド (5.0 g) に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液に少量のメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (128 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、

少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を376mg、収率12.5%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 0.03–0.93 (m, 6H), 1.04–1.08 (m, 1H), 1.19–1.42 (m, 4H), 2.01–2.17 (m, 2H), 2.37–2.60 (m, 3H), 3.56–3.63 (m, 1H), 6.82–6.84 (m, 2H), 7.29 (d,  $J=9.5$ , 1H), 7.87 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 301 ( $M^+ + 1$ )

実施例282 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-3-ピペリジル]アミン

3-ヒドロキシピペリジン (130mg) および炭酸カリウム (659mg) をアセトニトリル (5ml) に溶解し、そこへ2, 4, 6-トリフルオロベンジルブロマイド (290mg) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン (275mg) を無水ジメチルスルホキサイド (1.73ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (379mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体 (290mg) をチタニウムテトライソプロポキシド (1.45g) に溶解し、5-アミノインダゾール (121mg) を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (21mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチルを加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を58mg、収率12.5%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.57–1.74 (m, 5H), 2.45 (m, 3H), 2.74–2.77 (m, 1H), 3.59–3.65 (m,

3 H), 6.61–6.69 (m, 2 H), 6.80–6.83 (m, 2 H),  
7.27–7.30 (m, 1 H), 7.86 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 361 ( $M^+ + 1$ )

実施例283: N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-4-ピペリジル]アミン

4-ピペリドン塩酸塩一水和物 (198 mg) および炭酸カリウム (659 mg) をアセトニトリル (5 ml) に溶解し、そこへ2, 4, 6-トリフルオロベンジルプロマイド (290 mg) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン (275 mg) を無水ジメチルスルホキサイド (1.73 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (379 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体 (292 mg) をチタニウムテトライソプロポキシド (1.45 g) に溶解し、5-アミノインダゾール (128 mg) を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (23 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチルを加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を215 mg、収率46.2%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.43–1.62 (m, 2 H), 2.07–2.11 (m, 2 H), 2.24–2.30 (m, 2 H), 2.91–2.94 (m, 2 H), 3.21–3.29 (m, 1 H), 6.65–6.72 (m, 2 H), 6.77–6.81 (m, 2 H), 7.28–7.30 (m, 1 H), 7.86 (s, 1 H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 361 ( $M^+ + 1$ )

実施例284: N-(1H-5-インダゾリル)-N-(1-メチル-4-ピペリジル)アミン

1-メチル-4-ピペリドン (300 mg) をチタニウムテトライソプロポキシド



シド(1.5 g)に溶解し、5-アミノインダゾール(282 mg)を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノールと水素化ホウ素ナトリウム(50 mg)を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチルを加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を202 mg、収率41.4%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.47–1.57 (m, 2H), 2.10–2.18 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.83–2.86 (m, 2H), 3.28–3.33 (m, 1H), 6.80–6.82 (m, 2H), 7.28–7.31 (m, 1H), 7.88 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 230 ( $M^+ + 1$ )

実施例285 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-(1-プロピル-3-ピペリジル) アミン

3-ヒドロキシピペリジン(1.00 g) および炭酸カリウム(2.76 g) をアセトニトリル(10 ml) に溶解し、そこへ3-ブロモプロパン(1.23 g) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン(1.78 g) を無水ジメチルスルホキサイド(7.5 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体(2.45 g) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール(200 mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド(1.0 g) に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液に少量のメタノールと水素化ホウ素ナトリウム(100 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル(40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を100 mg、収率3.87%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 0.90 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 3H),

1. 51–2. 07 (m, 4H), 2. 07–2. 21 (m, 4H), 2. 36–2. 40 (m, 2H), 2. 96–2. 99 (m, 2H), 3. 29–3. 36 (m, 1H), 6. 75–6. 81 (m, 2H), 7. 25 (d,  $J=12.0$  Hz, 1H), 7. 88 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 259 ( $M^++1$ )

実施例286: N-(1H-5-インダゾリル)-N-(1-プロピル-4-ピペリジル)アミン

4-ピペリドン塩酸塩一水和物 (1. 53 g) および炭酸カリウム (2. 76 g) を無水N, N-ジメチルホルムアミドに溶解し、そこへ1-ブロモプロパン (1. 29 g) を室温で滴下した。反応溶液を室温で18時間攪拌した後、酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層は、減圧下濃縮し中間体を得た。

この中間体 (1. 03 g) をチタニウムテトライソプロポキシド (5. 5 g) に溶解し、5-アミノインダゾール (971 mg) を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (276 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を1. 3 g、収率50. 3%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 0. 91 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H), 1. 48–1. 59 (m, 4H), 2. 10–2. 18 (m, 4H), 2. 33–2. 37 (m, 2H), 2. 92–2. 95 (m, 2H), 3. 30–3. 36 (m, 1H), 6. 78–6. 82 (m, 2H), 7. 27–7. 29 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7. 88 (d,  $J=1.0$  Hz, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 259 ( $M^++1$ )

実施例287: N-[1-(シクロプロピルメチル)-4-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

4-ピペリドン塩酸塩一水和物 (1. 14 g) および炭酸カリウム (1. 38 g) を無水アセトニトリルに溶解し、そこへ(プロモメチル)シクロプロパン (1 g) を室温で滴下した。反応溶液を室温で18時間攪拌した後、酢酸エチルを

加え水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層は、減圧下濃縮し中間体を得た。

この中間体をチタニウムテトライソプロポキシド (4.3 g) に溶解し、5-アミノインダゾール (600 mg) を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (170 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を 338 mg、収率 16.9% で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 0.11–0.13 (m, 2H), 0.49–0.57 (m, 2H), 0.86–0.93 (m, 1H), 1.50–1.59 (m, 2H), 2.11–2.22 (m, 4H), 2.29–2.31 (m, 2H), 3.04–3.07 (m, 2H), 3.29–3.35 (m, 1H), 6.79–6.82 (m, 2H), 7.28–7.31 (m, 1H), 7.88 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 271 ( $M^+ + 1$ )

実施例288 : N-[1-(2-フルオロエチル)-4-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

4-ピペリドン塩酸塩一水和物 (1.53 g) および炭酸カリウム (2.76 g) を無水アセトニトリルに溶解し、そこへ1-ブロモ-2-フルオロエタン (1.27 g) を室温で滴下した。反応溶液を室温で18時間攪拌した後、酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層は、減圧下濃縮し中間体を得た。

この中間体 (257 mg) をチタニウムテトライソプロポキシド (1.2 g) に溶解し、5-アミノインダゾール (188 mg) を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (33 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフ

イーにより精製し、表題化合物を80mg、収率3.05%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.50–1.59 (m, 2H), 2.10–2.14 (m, 2H), 2.26–2.32 (m, 2H), 2.71 (t,  $J=4.9\text{ Hz}$ , 1H), 2.79 (t,  $J=4.9\text{ Hz}$ , 1H), 2.96–2.99 (m, 2H), 3.30–3.37 (m, 1H), 4.53 (t,  $J=4.9\text{ Hz}$ , 1H), 4.65 (t,  $J=4.9\text{ Hz}$ , 1H) 6.79–6.82 (m, 2H), 7.30 (d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.89 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 263 ( $M^+ + 1$ )

実施例289 : N-[1-(3-フルオロプロピル)-4-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

4-ピペリドン塩酸塩一水和物 (768mg) および炭酸カリウム (1.38g) を無水アセトニトリルに溶解し、そこへ1-ブロモ-3-フルオロエタン (705mg) を室温で滴下した。反応溶液を室温で18時間攪拌した後、酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層は、減圧下濃縮し中間体を得た。

この中間体 (510mg) をチタニウムテトライソプロポキシド (2.6g) に溶解し、5-アミノインダゾール (464mg) を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (66mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を710mg、収率51.4%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.46–1.55 (m, 2H), 1.86–1.98 (m, 2H), 2.10–2.20 (m, 4H), 2.51 (t,  $J=7.1\text{ Hz}$ , 2H), 2.90–2.92 (m, 2H), 3.29–3.36 (m, 1H), 4.46 (t,  $J=6.1\text{ Hz}$ , 1H), 4.57 (t,  $J=6.1\text{ Hz}$ , 1H), 6.79–6.82 (m, 2H), 7.29 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.89 (m, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 277 ( $M^+ + 1$ )

実施例290 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-4-ピベリジル]アミン

4-ピベリドン塩酸塩一水和物 (768 mg) および炭酸カリウム (1.38 g) を無水アセトニトリルに溶解し、そこへ1-ブロモ-3,3,3-トリフルオロプロパン (884 mg) を室温で滴下した。反応溶液を室温で18時間攪拌した後、酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層は、減圧下濃縮し中間体を得た。

この中間体 (430 mg) をチタニウムテトライソプロポキシド (2.6 g) に溶解し、5-アミノインダゾール (234 mg) を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (83.6 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を160 mg、収率10.2%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.44–1.51 (m, 2H), 2.05–2.17 (m, 4H), 2.24–2.36 (m, 2H), 2.59–2.62 (m, 2H), 2.82–2.84 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 6.72 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H), 6.79 (s, 1H), 7.17 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.92 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 313 ( $M^+ + 1$ )

実施例291 : N-[1-(4,4-ジメチルペンチル)-4-ピベリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

4-ピベリドン塩酸塩一水和物 (768 mg) および炭酸カリウム (1.38 g) を無水アセトニトリルに溶解し、そこへ1-ブロモ-4,4,4-トリフルオロブタン (955 mg) を室温で滴下した。反応溶液を室温で18時間攪拌した後、酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた有機層は、減圧下濃縮し中間体を得た。

この中間体 (684 mg) をチタニウムテトライソプロポキシド (3.4 g)

に溶解し、5-アミノインダゾール (348 mg) を加え、室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (124 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を522 mg、収率38.3%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.45–1.52 (m, 2H), 1.71–1.78 (m, 2H), 2.08–2.16 (m, 6H), 2.38–2.41 (m, 2H), 2.85–2.88 (m, 2H), 3.28–3.33 (m, 1H), 6.76 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H), 6.81 (s, 1H), 7.23 (d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.91 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 273 ( $M^+ + 1$ )

実施例292 : N-[1-(3-フルオロプロピル)-3-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

3-ヒドロキシピペリジン (718 mg) および炭酸カリウム (1.96 g) をアセトニトリルに溶解し、そこへ1-ブロモ-3-フルオロプロパン (1.0 g) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン (1.78g) を無水ジメチルスルホキサイド (7.5 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (2.45 g) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール (150 mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド (750 mg) に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液に少量のメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (100 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精

製し、表題化合物を62mg、収率3.16%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.59 (m, 2H), 1.75–1.77 (m, 2H), 1.83–1.96 (m, 2H), 2.37–2.54 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 4.46 (t,  $J=5.9\text{ Hz}$ , 1H), 4.58 (t,  $J=6.1\text{ Hz}$ , 1H) 6.82–6.85 (m, 2H), 7.29–7.31 (m, 1H), 7.88 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 277 ( $M^++1$ )

実施例293 : N-[1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-3-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

3-ヒドロキシピペリジン (1g) および炭酸カリウム (2.76g) をアセトニトリル (10ml) に溶解し、そこへ2-クロロ-4-フルオロベンジルブロマイド (2.23g) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン (1.78g) を無水ジメチルスルホキサイド (7.55ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (2.45g) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体 (317mg) と5-アミノインダゾール (139mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド (1.6g) に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液に少量のメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (100mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を150mg、収率4.18%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.56–1.74 (m, 5H), 2.42–2.49 (m, 2H), 2.73–2.76 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.59–3.62 (m, 1H), 6.79–6.83 (m, 1H), 6.94 (dt,  $J=2.7, 8.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.12 (dd,  $J=2.$

7, 8.5 Hz, 2H), 7.27–7.30 (m, 1H), 7.39–7.42 (m, 1H), 7.86 (d,  $J=1.0$  Hz, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 359 ( $M^++1$ )

実施例294: メチル 2-(3,4-ジフルオロベンチル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ピペリジノ]アセテート

3, 4-ジフルオロフェニル酢酸 (3.42 g) と炭酸カリウム (2.76 g) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、そこへヨウ化メチル (2.82 g) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体 (2.02 g) を四塩化炭素に溶解し、そこにN-ブロモスクシンイミド (2.88 g) を加えた。18時間還流したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体 (1.60 g) と炭酸カリウム (1.73 g) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、そこへ3-ヒドロキシピペリジン (631 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体 (2.02 g) を無水ジメチルスルホキシドに溶解したのち、アルゴン雰囲気下、トリエチルアミン (552 mg) と三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (758 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体 (763 mg) と5-アミノインダゾール (287 mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド (3.87 g) に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液に少量のメタノールと水素化ホウ素ナトリウム (101 mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40 ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を 345 mg、収率 0.43% で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.59–1.63 (m, 2H), 1.



7.6-1.78 (m, 2H), 2.31-2.49 (m, 4H), 3.69 (d,  $J=6.4$  Hz, 2H), 6.76-6.84 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.28-7.37 (m, 1H), 7.86 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 399 ( $M^+-1$ )

実施例295: N-(1H-5-インダゾリル)-N-{1-[(2S)-2-メチルブチル]-3-ピペリジ  
ル}アミン

3-ヒドロキシピペリジン (1g) および炭酸カリウム (2.76g) をアセトニトリル (10ml) に溶解し、そこへ (S)-(+)-1-ブロモ-2-メチルブタン (1.51g) のアセトニトリル溶液 (15.1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体を得た。

この中間体とトリエチルアミン (1.78g) を無水ジメチルスルホキサイド (7.55ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (2.45g) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (7.55ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体を得た。

この中間体と5-アミノインダゾール (939mg) を、チタニウムテトライソプロポキシド (4.7g) に溶解し室温で攪拌した。18時間後、この反応溶液にメタノール (0.94ml) と水素化ホウ素ナトリウム (134mg) を加え攪拌した。18時間後、反応液に酢酸エチル (40ml) を加えて希釈した後、少量の水を加えて懸濁液とし、これを減圧下濾過した。得られた濾液は、減圧下で濃縮しクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を 253mg、収率 8.8% で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 0.89 (dd,  $J=7.3, 13.9$  Hz, 3H), 0.89 (d,  $J=5.8$  Hz, 3H), 1.06-1.15 (m, 1H), 1.37-1.79 (m, 6H), 2.01-2.08 (m, 2H), 2.12-2.19 (m, 2H), 2.52-2.69 (m, 1H), 3.56-3.62 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.84 (dd,  $J=2.2, 6.6$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J=9.5$  Hz, 1H), 7.87

(s, 1H) .

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 278 ( $M^+ + 1$ )

実施例296 : N-(1-ベンジル-3-メチル-4-ピペリジル)-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

1-ベンジル 3-メチル 4-ピペリドン (152.7mg) と 5-アミノインダゾール (100 mg) , 酢酸 (0.02ml) をメタノール (10 ml) に溶解し、酢酸 (5滴) を加えた後、室温でボラン-ピリジン錯体 (0.06ml) を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、95.3mg、収率65%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.45-1.60 (m, 2H) , 2.07-2.15 (m, 2H) , 2.18-2.32 (m, 2H) , 2.82-2.92 (m, 2H) , 3.30-3.40 (m, 1H) , 3.63 (s, 2H) , 6.79-6.84 (m, 2H) , 7.31 (d,  $J=9.8\text{ Hz}$ , 1H) , 7.49 (d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 1H) , 7.68 (d,  $J=7.1\text{ Hz}$ , 1H) , 7.88 (s, 1H) , 8.12 (d,  $J=6.9\text{ Hz}$ , 1H) , 8.23 (s, 1H) .

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 320 ( $M^+ + 1$ )

実施例297 : N-[1-(4-フルオロベンジル)-3-ピペリジル]-N-(5-イソキノリル) アミン

3-ヒドロキシピペリジン (200mg) および炭酸カリウム (327.8mg) をジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、そこへ、4-フルオロベンジルクロライド (312.2mg) のアセトニトリル溶液 (10ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.55ml) を無水ジメチルスルホキシド (10ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水

素ナトリウム水溶液 (10m l) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノイソキノリン (210.5mg) にチタニウムイソプロポキシaidを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (166mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.70-1.82 (1H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.97 (2H, q,  $J=11.7\text{ Hz}$ ), 3.39 (1H, d,  $J=12.2\text{ Hz}$ ), 3.65 (1H, d,  $J=11.7\text{ Hz}$ ), 4.15-4.30 (1H, m), 4.25-4.42 (2H, m), 7.02-7.17 (3H, m), 7.36 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.59-7.65 (2H, m), 7.75 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.37 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 8.66 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 9.49 (1H, s).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 335 ( $M^++1$ )

実施例298 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-{1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-ピペリジル} アミン

3-ヒドロキシピペリジン (200mg) および炭酸カリウム (327.8mg) をジメチルホルムアミド (10m l) に溶解し、そこへ、4-トリフルオロメチルベンジルクロライド (421.4mg) のアセトニトリル溶液 (10m l) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.55m l) を無水ジメチルスルホキシaid (10m l) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10m l) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水

硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (210.5mg) にチタニウムイソプロポキシドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (154mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) : 1.75–2.00 (2H, m), 2.00–2.23 (2H, m), 3.00–3.20 (1H, m), 3.20–3.45 (2H, m), 3.50–3.60 (1H, m), 4.09 (1H, s), 4.47 (1H, s), 7.42 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.61 (3H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.66–7.75 (1H, m), 7.74 (2H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, s) .

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 374 ( $M^+ + 1$ )

実施例299: N-(5-イソキノリル)-N-{1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-ピペリジル} アミン

3-ヒドロキシピペリジン (200mg) および炭酸カリウム (327.8mg) をジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、そこへ、4-トリフルオロメチルベンジルクロライド (421.4mg) のアセトニトリル溶液 (10ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.55ml) を無水ジメチルスルホキシド (10ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノイソキノリン (210.5mg) にチタニウムイソプロポキシドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化

ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム-メタノール〕にて精製後、表題化合物 (163mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.43–1.56 (m, 2H), 1.60–1.73 (m, 2H), 2.23–2.40 (m, 3H), 2.61–2.80 (m, 1H), 3.33–3.47 (m, 2H), 3.48–3.58 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.78 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.16 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.79 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 385 ( $M^++1$ )

実施例300 : N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-3-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

3-ヒドロキシピペリジン (200mg) および炭酸カリウム (327.8mg) をジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、そこへ、3,4-ジフルオロベンジルブロマイド (448.4mg) のアセトニトリル溶液 (1ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.55ml) を無水ジメチルスルホキサイド (10ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (210.5mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧

留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (181mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.30-1.40 (1H, m), 1.59-1.69 (1H, m), 1.74-1.80 (1H, m), 1.91-1.94 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.18 (1H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.63 (1H, m), 2.93 (1H, d,  $J=10.0\text{ Hz}$ ), 3.30-3.32 (1H, m), 3.48 (1H, q,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 6.85 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 6.92 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.07-7.10 (1H, m), 7.14 (1H, dd,  $J=8.1, 10.2\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, ddd,  $J=2.0, 8.1, 11.5\text{ Hz}$ ), 7.31 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, d,  $J=1.0\text{ Hz}$ ).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 342 ( $M^+ + 1$ )

実施例301: N-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-3-ピペリジル]-N-(5-イソキノリル) アミン

3-ヒドロキシピペリジン (200mg) および炭酸カリウム (327.8mg) をジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、そこへ、3,4-ジフルオロベンジルクロライド (448.4mg) のアセトニトリル溶液 (10ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.55ml) を無水ジメチルスルホキサイド (10ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノイソキノリン (210.5mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチ

ル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (156 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.43–1.56 (m, 2H), 1.60–1.73 (m, 2H), 2.23–2.40 (m, 3H), 2.61–2.80 (m, 1H), 3.33–3.47 (m, 2H), 3.48–3.58 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.78 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.16 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.79 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 353 ( $M^+ + 1$ )

実施例302: N-{1-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-ピペリジル} -N-(1H-5-インダゾリル)アミン

3-ヒドロキシピペリジン (200 mg) および炭酸カリウム (327.8 mg) をジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、そこへ、4-フルオロ 3-トリフルオロメチルベンジルクロライド (556.7 mg) のアセトニトリル溶液 (10 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.55 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (10 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (210.5 mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (161 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) : 1.80–1.90 (1H, m), 1.90–2.05 (1H, m), 2.05–2.11 (2H, m), 3.00–3.10 (1H, m), 3.10–3.35 (1H, m), 3.35–3.50 (1H, m), 3.60–3.70 (1H, m), 4.10–4.20 (1H, m), 4.51 (2H, q,  $J=13.2\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, t,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.70 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.93–7.98 (1H, m), 8.02 (1H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, d,  $J=0.7\text{ Hz}$ ).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 392 ( $M^++1$ )

実施例303 : N-[1-(3,4-ジクロロベンジル)-3-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

3-ヒドロキシピペリジン (200 mg) および炭酸カリウム (327.8 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、そこへ、3,4-ジクロロベンジルクロライド (423.4 mg) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を室温で滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.55 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (10 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (210.5 mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (133 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.70–2.20 (4H, m), 3.



0.0–3.20 (1H, m), 3.40–3.55 (1H, m), 3.40–3.55 (1H, m), 3.65 (1H, bs), 4.15 (1H, bs), 4.43 (2H, q,  $J=10.5$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J=9.27$  Hz), 7.57 (1H, s), 7.71 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.85 (1H, s), 8.33 (1H, d,  $J=0.7$  Hz).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 375 ( $M^+ + 1$ )

実施例304: N-[1-(4-クロロベンジル)-3-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

3-ヒドロキシピペリジン (200 mg) および炭酸カリウム (327.8 mg) をのアセトニトリル溶液 (10ml) に、4-クロロベンジルクロライド (318.3mg) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50ml) を無水ジメチルスルホキシド (10ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (236.9 mg) にチタニウムイソプロポキシドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (1.71mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.30–1.45 (1H, m), 1.59–1.70 (1H, m), 1.75–1.83 (1H, m), 1.94–1.97 (1H, m), 2.00–2.10 (1H, m), 2.24 (1H, t,  $J=9.3$  Hz), 2.71 (1H, d,  $J=10.7$  Hz), 3.00 (1H, d,  $J=9.3$  Hz), 3.48–3.52 (1H, m), 3.56 (2H, q,

$J = 9.3 \text{ Hz}$ ),  $6.84$  ( $1 \text{ H}$ ,  $d$ ,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ ),  $6.91$  ( $1 \text{ H}$ ,  $dd$ ,  $J = 2.0, 9.0 \text{ Hz}$ ),  $7.31$  ( $1 \text{ H}$ ,  $d$ ,  $J = 1.7 \text{ Hz}$ ),  $7.77$  ( $1 \text{ H}$ ,  $d$ ,  $J = 1.0 \text{ Hz}$ ).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ):  $340$  ( $M^+ + 1$ )

実施例305: N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(フェニルスルホニル)-3-ピペリジル]  
アミン

3-ヒドロキシピペリジン ( $200 \text{ mg}$ ) およびトリエチルアミン ( $0.33 \text{ ml}$ ) をのアセトニトリル溶液 ( $20 \text{ ml}$ ) に、ベンゼンスルホニルクロライド ( $382.8 \text{ mg}$ ) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン ( $0.55 \text{ ml}$ ) を無水ジメチルスルホキサイド ( $10 \text{ ml}$ ) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 ( $550.3 \text{ mg}$ ) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( $10 \text{ ml}$ ) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール ( $236.9 \text{ mg}$ ) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 ( $146.7 \text{ mg}$ ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $400 \text{ MHz}$ ):  $1.49-1.56$  ( $1 \text{ H}$ ,  $m$ ),  $1.69-1.75$  ( $1 \text{ H}$ ,  $m$ ),  $1.83-1.90$  ( $2 \text{ H}$ ,  $m$ ),  $2.70$  ( $1 \text{ H}$ ,  $dd$ ,  $J = 7.3, 11.2 \text{ Hz}$ ),  $2.89$  ( $1 \text{ H}$ ,  $dd$ ,  $J = 3.7, 8.3 \text{ Hz}$ ),  $3.23$  ( $1 \text{ H}$ ,  $dd$ ,  $J = 6.6, 10.7 \text{ Hz}$ ),  $3.54$  ( $1 \text{ H}$ ,  $dd$ ,  $J = 3.7, 11.5 \text{ Hz}$ ),  $3.62$  ( $1 \text{ H}$ ,  $m$ ),  $6.84$

(1H, dd,  $J=2.2, 8.8$  Hz), 6.89 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.35 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.53 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 7.61 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.76 (2H, d,  $J=7.1$  Hz), 7.91 (1H, s).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 358 ( $M^+ + 1$ )

実施例306 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-{1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-3-ピペリジル}アミン

3-ヒドロキシピペリジン (200 mg) およびトリエチルアミン (0.33 ml) をのアセトニトリル溶液 (20 ml) に、p-トルエンスルホニルクロライド (423.3 mg) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.55 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (10 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (236.9 mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (212 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.40-1.44 (1H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.61 (1H, dd,  $J=7.1, 11.5$  Hz), 2.80 (1H, t,  $J=8.5$  Hz), 3.12 (1H, dd,  $J=7.1, 8.5$  Hz), 3.43 (1H, d,  $J=11.5$  Hz).

5 H z), 3.54 (1 H, m), 6.75 (1 H, dd,  $J=2.0$ , 8.5 H z), 6.78 (1 H, s), 7.24 (2 H, d,  $J=8.5$  H z), 7.25 (1 H, d,  $J=8.3$  H z), 7.56 (2 H, d,  $J=8.3$  H z), 7.83 (1 H, s).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 370 ( $M^++1$ )

実施例307: N-{1-[(4-クロロフェニル)スルホニル-3-ピペリジル]}-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

3-ヒドロキシピペリジン (200 mg) およびトリエチルアミン (0.33 ml) をのアセトニトリル溶液 (20 ml) に、4-フルオロベンゼンスルホニルクロライド (423.3 mg) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.55 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (10 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (236.9 mg) にチタニウムイソプロポキไซด์を加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (216.2 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.40–1.51 (1 H, m), 1.62–1.75 (1 H, m), 1.89–1.90 (2 H, m), 1.90–2.05 (1 H, m), 2.64 (1 H, t,  $J=11.0$  H z), 2.84 (1 H, t,  $J=8.5$  H z), 3.18–3.25 (1 H, m), 3.52 (1 H, d,  $J$

= 11.0 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.83 (1H, s), 7.15–7.25 (2H, m), 7.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.70–7.80 (2H, m), 7.89 (1H, s).

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 374 (M<sup>+</sup> + 1)

実施例308 N-(1H-5-インダゾリル)-N-(1-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]-3-ピペリジル)アミン

3-ヒドロキシピペリジン (200 mg) およびトリエチルアミン (0.33 ml) をのアセトニトリル溶液 (20 ml) に、4-トリフルオロベンゼンスルホニルクロライド (532 mg) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.55 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (10 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (236.9 mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (181.2 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 1.40–1.44 (1H, m), 1.60–1.70 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.61 (1H, dd, J = 7.1, 11.5 Hz), 2.80 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.12 (1H, dd, J = 7.1, 8.5 Hz), 3.43 (1H, d, J = 11.5 Hz), 3.54 (1H, m), 6.75 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.

5 H z), 6. 78 (1 H, s), 7. 24 (2 H, d,  $J=8. 5$  H z), 7. 25 (1 H, d,  $J=8. 3$  H z), 7. 56 (2 H, d,  $J=8. 3$  H z), 7. 83 (1 H, s).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 424 ( $M^+ + 1$ )

実施例309: N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(フェニルスルホニル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]アミン

(R) - ( - ) - 3 - ピロリジノール塩酸塩 (200 mg) およびトリエチルアミン (0. 33 ml) をのアセトニトリル溶液 (20 ml) に、ベンゼンスルホニルクロライド (0. 2 ml) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応終了後、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0. 45 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (10 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (450. 5 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (193. 9 mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (225. 0 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1. 75-1. 82 (1 H, m), 2. 00-2. 09 (1 H, m), 3. 15-3. 27 (2 H, m), 3. 30-3. 38 (1 H, m), 3. 43 (1 H, dd,  $J=5. 6, 10. 5$  H z), 3. 85-3. 88 (1 H, m), 6. 51 (1 H, dd,  $J=2. 0, 8. 8$  H z), 6. 56 (1 H, d,  $J=1. 5$  H z), 7. 19 (1 H, t,  $J=3.$

9 Hz), 7.43 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.52 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J=7:6$  Hz), 7.80 (1H, s).  
質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 342 ( $M^++1$ )

実施例310: N-(1H-5-インダゾリル)-N-{1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]テトラハイドロ-1H-3-ピロリル}アミン

(R) - ( - ) - 3-ピロリジノール塩酸塩 (200 mg) およびトリエチルアミン (0.33 ml) をのアセトニトリル溶液 (20 ml) に、p-トルエンスルホニルクロライド (308.5 mg) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.45 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (10 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (450.5 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (193.9 mg) にチタニウムイソプロポキไซด์を加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (125.9 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.85-1.91 (1H, m), 2.11-2.21 (1H, m), 2.46 (3H, s), 3.27 (1H, dd,  $J=3.2, 10.7$  Hz), 3.31-3.44 (2H, m), 3.52 (1H, dd,  $J=5.6, 10.5$  Hz), 3.96-4.02 (1H, m), 6.60 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8$  Hz), 6.65 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J=10.7$  Hz), 7.32 (2H, d,  $J$

= 10.5 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.88 (1H, s).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 355 ( $M^+ + 1$ )

実施例311: N-[1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]-N-(1H-5-インダゾイル)アミン

(R) - (-) - 3-ピロリジノール塩酸塩 (200 mg) およびトリエチルアミン (0.33 ml) をのアセトニトリル溶液 (20 ml) に、4-クロロベンゼンスルホニルクロライド (341.6 mg) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.45 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (10 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (450.5 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (193.9 mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (143.2 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1.85-1.91 (1H, m), 2.11-2.21 (1H, m), 2.46 (3H, s), 3.27 (1H, dd, J = 3.2, 10.7 Hz), 3.31-3.44 (2H, m), 3.52 (1H, dd, J = 5.6, 10.5 Hz), 3.96-4.02 (1H, m), 6.60 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 6.65 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.30 (1H, d, J = 10.7 Hz), 7.32 (2H, d,



$J = 10.5 \text{ Hz}$ ),  $7.71$  ( $2\text{H}$ ,  $d$ ,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ ),  $7.88$  ( $1\text{H}$ ,  $s$ ).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ):  $378$  ( $M^+ + 1$ )

実施例312: N-[1-(2,6-ジクロロベンジル)-3-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

3-ヒドロキシピペリジン ( $200 \text{ mg}$ ) および炭酸カリウム ( $327.8 \text{ mg}$ ) をのアセトニトリル溶液 ( $10\text{ml}$ ) に、2,6-ジクロロベンジルクロライド ( $425.1\text{mg}$ ) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン ( $0.50\text{ml}$ ) を無水ジメチルスルホキサイド ( $10\text{ml}$ ) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 ( $550.3 \text{ mg}$ ) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( $10\text{ml}$ ) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール ( $236.9 \text{ mg}$ ) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 ( $254.5 \text{ mg}$ ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $400\text{MHz}$ ):  $1.70-1.82$  ( $1\text{H}$ ,  $m$ ),  $1.85-2.00$  ( $1\text{H}$ ,  $m$ ),  $2.10-2.18$  ( $2\text{H}$ ,  $m$ ),  $3.35$  ( $1\text{H}$ ,  $dt$ ,  $J = 2.9, 12.2 \text{ Hz}$ ),  $3.44$  ( $1\text{H}$ ,  $t$ ,  $J = 11.2 \text{ Hz}$ ),  $3.59$  ( $1\text{H}$ ,  $d$ ,  $J = 12.2 \text{ Hz}$ ),  $3.68$  ( $1\text{H}$ ,  $d$ ,  $J = 10.0 \text{ Hz}$ ),  $4.00-4.10$  ( $1\text{H}$ ,  $m$ ),  $4.69$  ( $2\text{H}$ ,  $s$ ),  $7.36$  ( $1\text{H}$ ,  $dd$ ,  $J = 1.2, 8.8 \text{ Hz}$ ),  $7.40$  ( $1\text{H}$ ,  $d$ ,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ),  $7.46$  ( $1\text{H}$ ,  $d$ ,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ ),  $7.59$  ( $1\text{H}$ ,  $d$ ,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ ),  $8.16$  ( $1\text{H}$ ,  $d$ ,  $J = 0.7 \text{ Hz}$ ).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 375 ( $M^+ + 1$ )

実施例313 : N-[1-(2, 5-ジクロロベンジル)-3-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

3-ヒドロキシピペリジン (200 mg) および炭酸カリウム (327.8 mg) をのアセトニトリル溶液 (10ml) に、2, 5-ジクロロベンジルクロライド (521.8mg) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50ml) を無水ジメチルスルホキサイド (10ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (236.9 mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (243.8 mg)を得た。

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 375 ( $M^+ + 1$ )

実施例314 : N-[1-(2, 4-ジクロロベンジル)-3-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

3-ヒドロキシピペリジン (200 mg) および炭酸カリウム (327.8 mg) をのアセトニトリル溶液 (10ml) に、2, 4-ジクロロベンジルプロマイド (521.8 mg) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50ml) を無水ジメチルスルホキサイド (10ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸

水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (236.9 mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (192.0 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO, 400 MHz) : 1.70–1.80 (1H, m), 1.80–1.90 (1H, m), 2.00–2.20 (2H, m), 3.10–3.50 (3H, m), 3.61 (1H, d,  $J=10.5\text{ Hz}$ ), 4.00–4.10 (1H, m), 4.51 (2H, s), 7.35 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, dd,  $J=2.0, 8.3\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, dd,  $J=4.9, 9.0\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, s).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 375 ( $M^++1$ )

実施例315: N-[1-(2,6-ジフルオロベンジル)-3-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

3-ヒドロキシピペリジン (200 mg) および炭酸カリウム (327.8 mg) をのアセトニトリル溶液 (10 ml) に、2,6-ジフルオロベンジルクロライド (353.5 mg) を室温で滴下し、反応混合物を室温で18時間攪拌したのち、セライト濾過および濃縮し、中間体Aを得た。

この中間体Aとトリエチルアミン (0.50 ml) を無水ジメチルスルホキサイド (10 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体 (550.3 mg) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して中間体Bを得た。

この中間体Bと5-アミノインダゾール (236.9 mg) にチタニウムイソプロ

ポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム-メタノール〕にて精製後、表題化合物 (237.5 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) : 1.45–1.52 (1H, m), 1.80–1.90 (1H, m), 1.95–2.05 (2H, m), 2.80–3.00 (1H, m), 3.00–3.05 (1H, m), 3.38–3.40 (1H, m), 3.50–3.55 (1H, m), 3.70–3.75 (1H, m), 4.40 (2H, s), 6.96 (1H, dd;  $J=2.0, 7.3\text{ Hz}$ ), 6.97 (1H, s), 7.07 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.35 (1H, dd,  $J=1.0, 9.8\text{ Hz}$ ), 7.48–7.55 (1H, m), 7.89 (1H, s) .

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 342 ( $M^++1$ )

実施例316 : N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2-プロピニル)-4-ピペリジル]アミン

プロバルギルプロマイド (0.19 ml)、4-ピペリドン1水和物 (300 mg) および炭酸カリウム (539.8 mg) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。この中間体と5-アミノインダゾール (208.0 mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム-メタノール〕にて精製後、表題化合物 (170.6 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 1.55 (2H, dq,  $J=3.7, 10.5\text{ Hz}$ ), 2.13 (2H, d,  $J=12.2\text{ Hz}$ ), 2.26 (1H, t,

$J = 2.5 \text{ Hz}$ ), 2.41 (2H, dt,  $J = 2.5, 10.5 \text{ Hz}$ ), 2.89 (2H, d,  $J = 12.2 \text{ Hz}$ ), 3.28–3.35 (1H, m), 3.34 (2H, d,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ ) 6.79 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.5 \text{ Hz}$ ), 6.81 (1H, s), 7.28 (1H, d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J = 1.0 \text{ Hz}$ ).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 254 ( $M^+ + 1$ )

実施例317: N-(1-ブチル-3-ピペリジル)-N-(1H-5-インダゾリル)アミン

n-ブチルブロマイド (0.23 ml)、4-ピペリドン1水和物 (300 mg) および炭酸カリウム (539.8 mg) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。この中間体と5-アミノインダゾール (208.0 mg) にチタニウムイソプロポキシaidを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (99.6 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 0.85 (3H, t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ), 1.25 (2H, q,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ), 1.43 (4H, t,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ ), 2.03 (2H, d,  $J = 9.3 \text{ Hz}$ ), 2.08 (2H, d,  $J = 11.2 \text{ Hz}$ ), 2.29 (2H, t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ), 2.85 (2H, d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ ), 3.15–3.30 (1H, m), 6.72 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.3 \text{ Hz}$ ), 6.74 (1H, s), 7.20 (1H, d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, s).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 272 ( $M^+ + 1$ )

実施例318: N-(5-イソキノリル)-N-(1-プロピル-4-ピペリジル)アミン

n-プロピルブロマイド (0.2 ml)、4-ピペリドン1水和物 (300 mg)

および炭酸カリウム (539.8 mg) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。この中間体と5-アミノイソキノリン (208.0mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (101.3 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 0.85 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.47 (2H, q,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 1.57 (2H, dq,  $J=4.2$ ,  $10.7\text{ Hz}$ ), 1.92 (1H, s), 2.05–2.18 (4H, m), 2.28 (2H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 2.87 (2H, d,  $J=12.2\text{ Hz}$ ), 3.38–3.50 (1H, m), 4.19 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 6.71 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 8.39 (1H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 9.07 (1H, s).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 269 ( $M^++1$ )

実施例319 : N-(1-イソブチル-4-ピペリジル)-N-(5-イソキノリル)アミン

1-ブロモ 2-メチルプロパン (0.23 mg)、4-ピペリドン1水和物 (300 mg) および炭酸カリウム (539.8 mg) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノイソキノリン (208.0mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去

した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム-メタノール〕にて精製後、表題化合物 (150.3 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 0.84 (6H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.56 (2H, dq,  $J=3.2, 10.5\text{ Hz}$ ), 1.68-1.77 (1H, m), 2.06 (4H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.09 (2H, d,  $J=10.7\text{ Hz}$ ), 2.79 (2H, d,  $J=11.9\text{ Hz}$ ), 3.38-3.45 (1H, m), 6.70 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 8.38 (1H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 9.07 (1H, s) .

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 283 ( $M^++1$ )

実施例320 : N-[1-(2-エチルブチル)-4-ピペリジル]-N-(5-イソキノリル) アミン

1-ブロモ-2-エチルブタン (0.3 ml)、4-ピペリドン1水和物 (300 mg) および炭酸カリウム (539.8 mg) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と5-アミノイソキノリン (208mg) にチタニウムイソプロポキシドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム-メタノール〕にて精製後、表題化合物 (203.8 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) : 0.86 (6H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.2-1.4 (5H, m), 1.60 (2H, q,  $J=13.2\text{ Hz}$ ), 2.10 (3H, t,  $J=11.7\text{ Hz}$ ), 2.15 (3H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.82 (2H, d,  $J=11.7\text{ Hz}$ ), 3.18-3.22 (1H, m), 4.22 (1H, bs), 6.70 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.21

(1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.37 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.45 (1H, d,  $J=5.9$  Hz), 8.38 (1H, d,  $J=5.9$  Hz), 9.07 (1H, s).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 311 ( $M^++1$ )

実施例321: N-[1-(シクロプロピルメチル)-4-ピペリジル]-N-(5-イソキノリル) アミン

(プロモメチル) シクロプロパン (0.21 ml)、4-ピペリドン 1水和物 (300 mg) および炭酸カリウム (539.8 mg) をアセトニトリル (10 ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

この中間体と 5-アミノイソキノリン (208 mg) にチタニウムイソプロポキサイドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (183.5 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 0.01 (2H, q,  $J=5.1$  Hz), 0.41 (1H, q,  $J=2.4$  Hz), 0.41 (1H, dd,  $J=1.2$ , 8.1 Hz) 0.72-0.82 (1H, m), 1.59 (2H, dq,  $J=3.7$ , 10.2 Hz), 2.06 (2H, dd,  $J=2.4$ , 10.9 Hz), 2.16 (2H, d,  $J=11.5$  Hz), 2.21 (2H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.97 (2H, d,  $J=11.9$  Hz), 3.35-3.41 (1H, m), 4.13 (1H, bs), 6.60 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.11 (1H, s), 7.14 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.29 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J=5.9$  Hz), 8.31 (1H, d,  $J=5.9$  Hz) 8.99 (1H, s).

質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ): 281 ( $M^++1$ )

実施例322: N-[1-(3-フルオロプロピル)-4-ピペリジル]-N-(5-イソ



キノリル) アミン

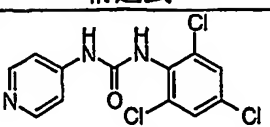
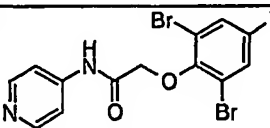
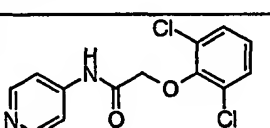
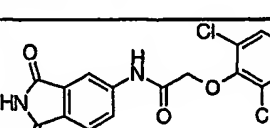
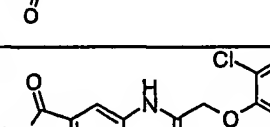
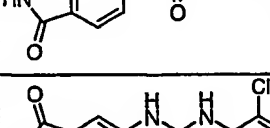
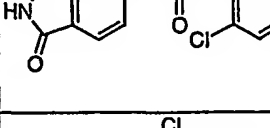
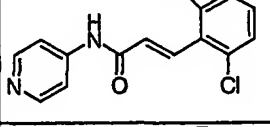
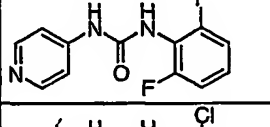
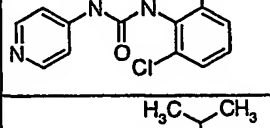
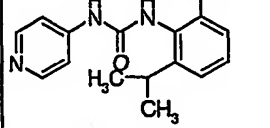
1-ブロモ-3-フルオロプロパン (86mg)、4-ピペリドン1水和物 (300mg) および炭酸カリウム (539.8mg) をアセトニトリル (10ml) に溶解し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、中間体を得た。

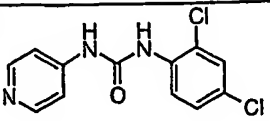
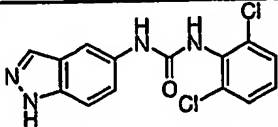
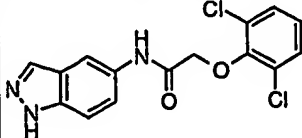
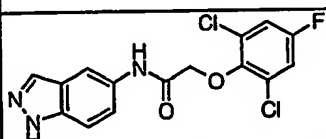
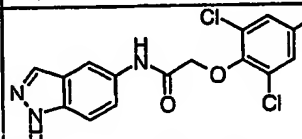
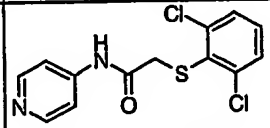
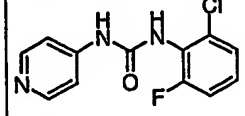
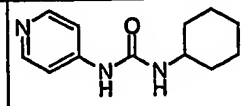
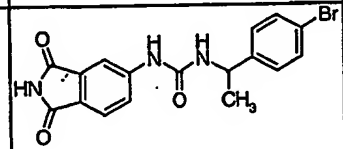
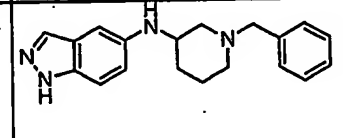
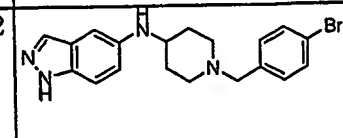
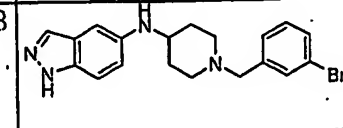
この中間体と5-アミノイソキノリン (225.3mg) にチタニウムイソプロポキシドを加え、室温で30分攪拌した。その後、メタノールに溶かし、水素化ホウ素ナトリウムを加え室温にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過したのち濃縮し、水を注加した後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、表題化合物 (210.9 mg)を得た。

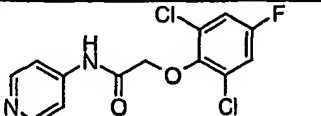
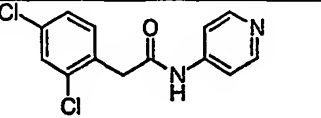
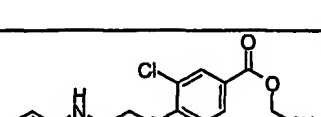
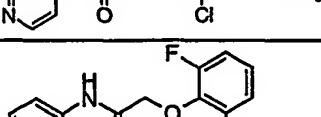
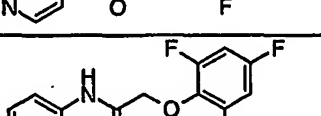
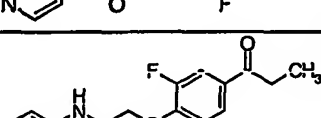
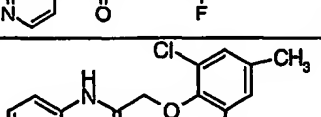
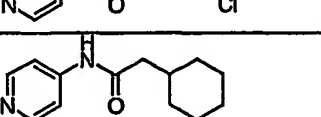
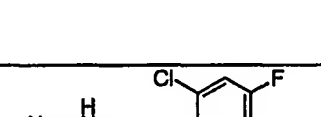
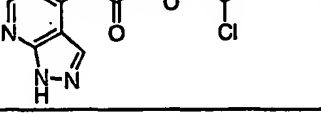
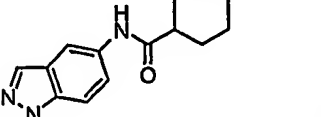
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 1.56 (2H, dq,  $J=4.2, 9.8\text{ Hz}$ ), 1.82 (1H, dq,  $J=1.5, 7.1\text{ Hz}$ ), 1.88 (1H, dq,  $J=1.5, 7, 1\text{ Hz}$ ), 2.10 (2H, d,  $J=11.2\text{ Hz}$ ), 2.45 (2H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 2.48-2.55 (1H, m), 2.85 (2H, d,  $J=11.7\text{ Hz}$ ), 3.43 (1H, s), 4.22 (1H, s), 4.39 (1H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 4.50 (1H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 6.69 (1H, d,  $J=7.56\text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 8.37 (1H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 9.1 (1H, s) .

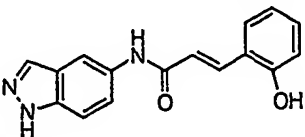
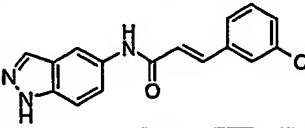
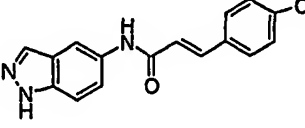
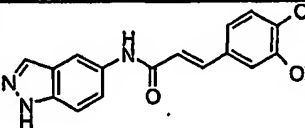
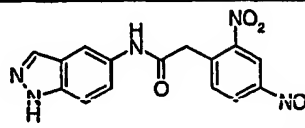
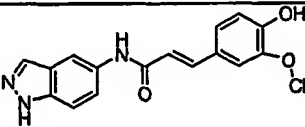
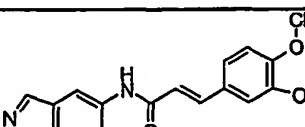
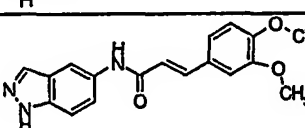
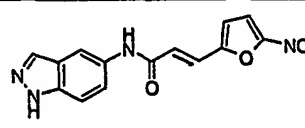
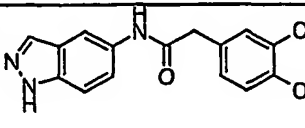
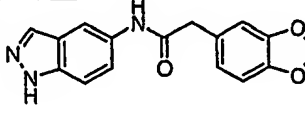
質量分析値 (ESI-MS,  $m/z$ ) : 287 ( $M^++1$ )

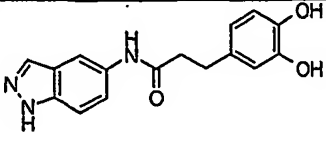
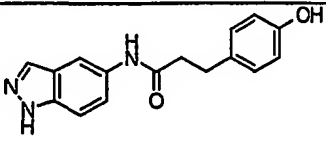
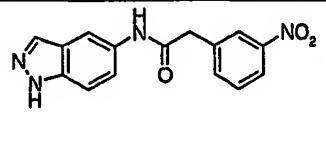
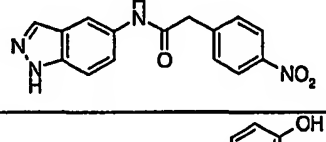
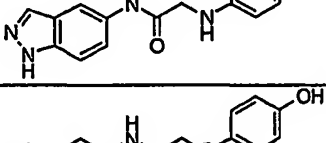
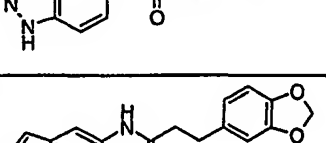
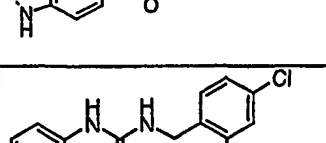
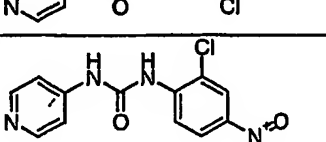
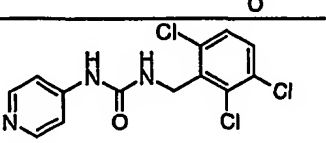
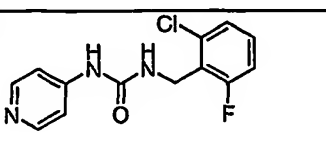

実施例に示される化合物の構造は下記に示される通りであった。

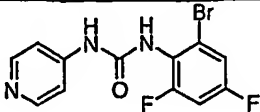
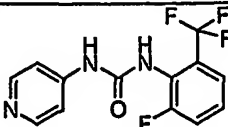
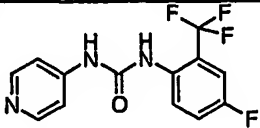
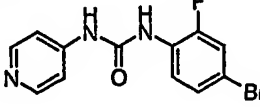
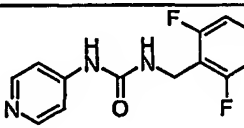
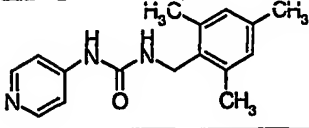
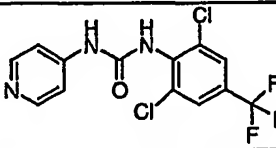
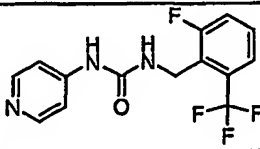
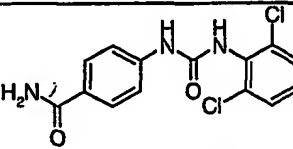
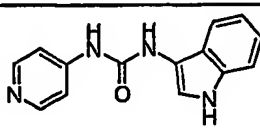
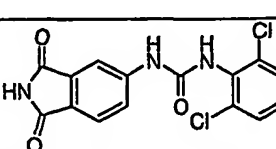
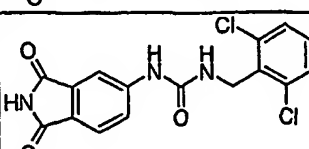
| 実施例 | 構造式   | IC50( $\mu$ M) |
|-----|---|----------------|
| 1   |    | 0. 2           |
| 2   |    | 2. 21          |
| 3   |    | 0. 91          |
| 4   |    |                |
| 5   |    |                |
| 6   |   |                |
| 7   |  | 2. 54          |
| 8   |  | 2              |
| 9   |  | 0. 85          |
| 1 0 |  |                |
| 1 1 |  |                |

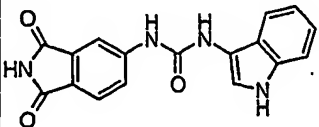
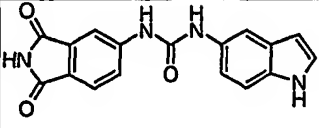
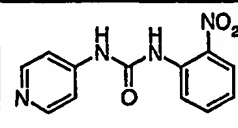
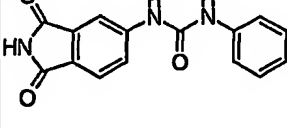
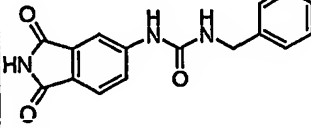
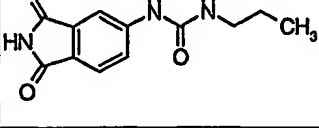
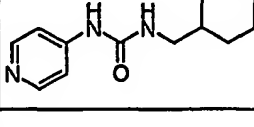
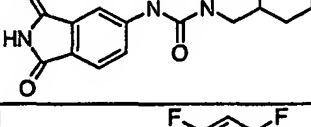
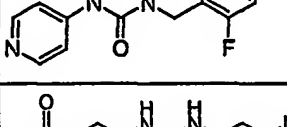
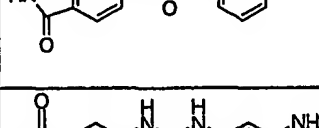
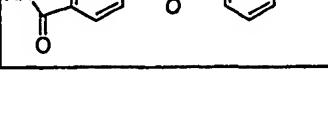
|     |   |       |
|-----|---|-------|
| 1 2 |    |       |
| 1 3 |    | 0.98  |
| 1 4 |    | 1.14  |
| 1 5 |    | 0.46  |
| 1 6 |    |       |
| 1 7 |   | 9.6   |
| 1 8 |  | 2.87  |
| 1 9 |  | 7.26  |
| 2 0 |  | 0.11  |
| 2 1 |  | 0.02  |
| 2 2 |  |       |
| 2 3 |  | 0.124 |

|     |   |      |
|-----|---|------|
| 2 4 | <br><chem>O=C(Nc1cccnc1)COc2cc(F)c(Cl)cc2</chem>           | 0.48 |
| 2 5 | <br><chem>O=C(Nc1cccnc1)Cc2cc(Cl)c(Cl)cc2</chem>           |      |
| 2 6 | <br><chem>O=C(Nc1cccnc1)COc2cc(C(=O)OCC)c(Cl)cc2</chem>    | 1.03 |
| 2 7 | <br><chem>O=C(Nc1cccnc1)COc2cc(F)c(F)cc2</chem>            |      |
| 2 8 | <br><chem>O=C(Nc1cccnc1)COc2cc(F)c(F)c(F)c2</chem>         | 8.11 |
| 2 9 | <br><chem>O=C(Nc1cccnc1)Cc2cc(F)c(F)cc2</chem>            | 8.59 |
| 3 0 | <br><chem>O=C(Nc1cccnc1)COc2cc(Cl)c(C)cc2</chem>         | 1.15 |
| 3 1 | <br><chem>O=C(Nc1cccnc1)CC1CCCCC1</chem>                 | 5.29 |
| 3 2 | <br><chem>O=C(Nc1nc2c(ncn2)ccc1)COc3cc(F)c(Cl)cc3</chem> | 1.37 |
| 3 3 | <br><chem>O=C(Nc1c2c(ncn2)ccc1)CC1CCCCC1</chem>          | 0.47 |
| 3 4 | <br><chem>O=C(Nc1c2c(ncn2)ccc1)CC1CCCCC1</chem>          | 0.87 |

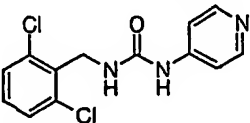
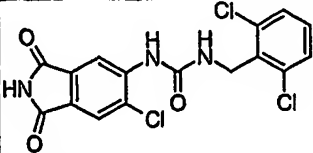
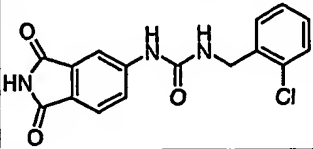
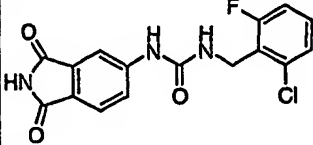
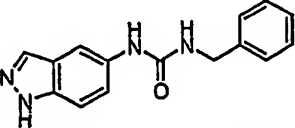
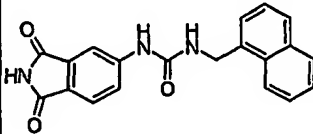
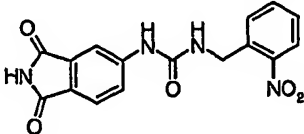
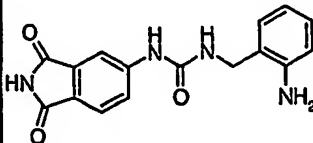
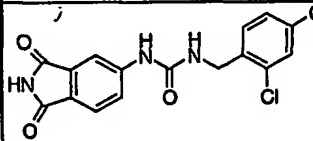
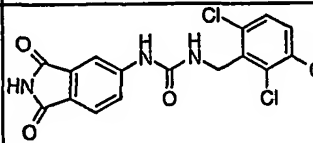
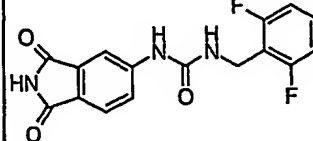
|     |   |        |
|-----|---|--------|
| 3 5 |    | 1. 28  |
| 3 6 |    | 0. 6   |
| 3 7 |    | 0. 305 |
| 3 8 |    | 0. 107 |
| 3 9 |    | 0. 122 |
| 4 0 |  | 0. 231 |
| 4 1 |  | 0. 224 |
| 4 2 |  | 0. 605 |
| 4 3 |  | 0. 723 |
| 4 4 |  | 0. 394 |
| 4 5 |  | 0. 153 |

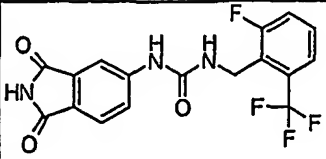
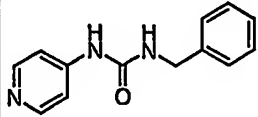
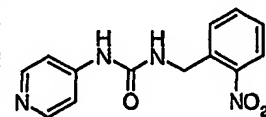
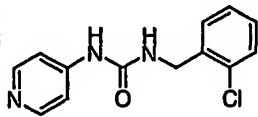
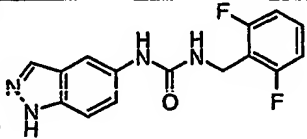
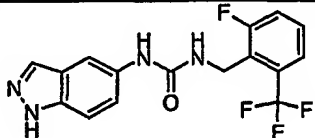
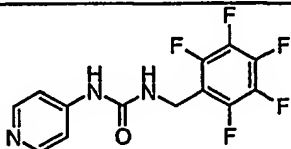
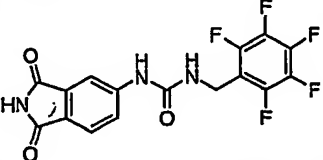
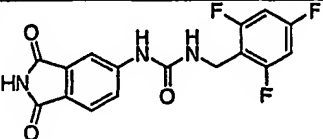
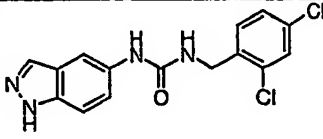
|     |   |        |
|-----|---|--------|
| 4 6 |    | 0. 57  |
| 4 7 |    | 0. 735 |
| 4 8 |    | 0. 191 |
| 4 9 |    | 0. 513 |
| 5 0 |   | 0. 326 |
| 5 1 |  | 0. 459 |
| 5 2 |  | 0. 23  |
| 5 3 |  | 4. 14  |
| 5 4 |  |        |
| 5 5 |  | 1. 04  |
| 5 6 |  |        |

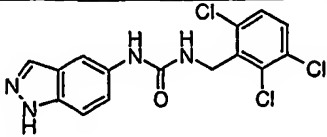
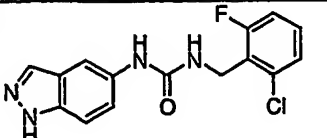
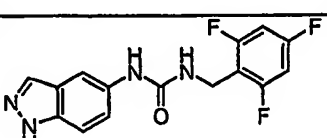
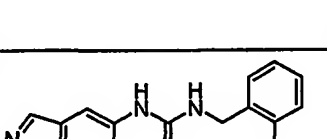
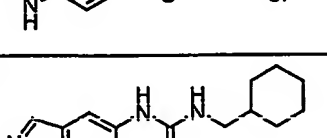
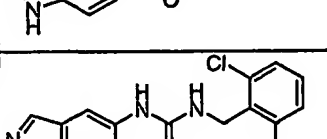
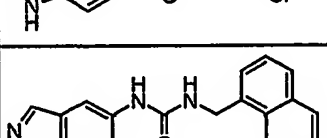
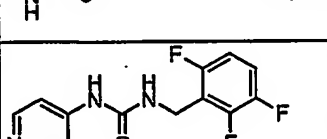
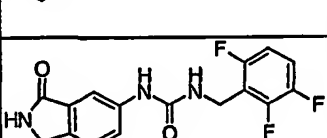
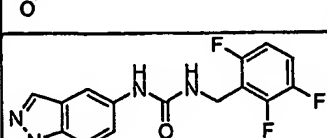
|     |   |        |
|-----|---|--------|
| 5 7 |    | 1. 11  |
| 5 8 |    | 13. 55 |
| 5 9 |    | 7. 27  |
| 6 0 |    | 10. 97 |
| 6 1 |    | 6. 95  |
| 6 2 |   |        |
| 6 3 |  | 2. 5   |
| 6 4 |  | 2. 19  |
| 6 5 |  | 9      |
| 6 6 |  | 6. 57  |
| 6 7 |  | 1. 92  |
| 6 8 |  | 0. 11  |

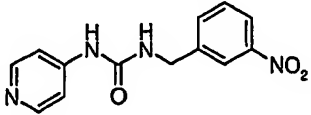
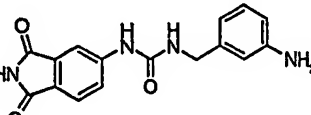
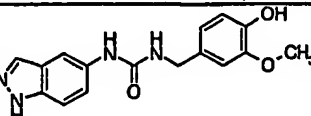
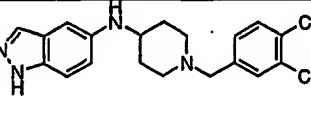
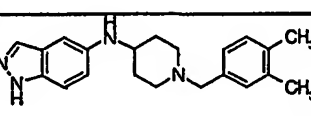
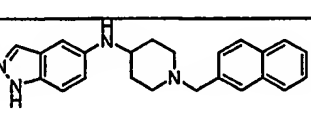
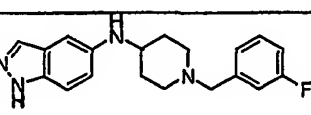
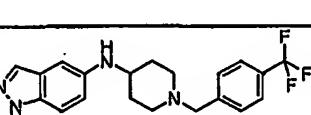
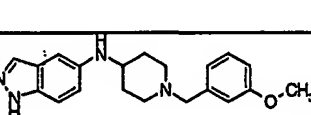
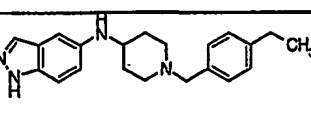
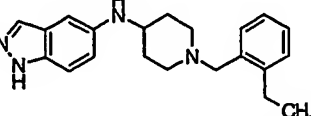
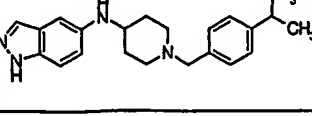
|     |   |        |
|-----|---|--------|
| 6 9 |    | 2. 27  |
| 7 0 |    | 0. 4   |
| 7 1 |    | 3. 12  |
| 7 2 |    | 0. 9   |
| 7 3 |    | 0. 41  |
| 7 4 |   | 8. 3   |
| 7 5 |  | 6. 03  |
| 7 6 |  | 1. 69  |
| 7 7 |  | 4. 07  |
| 7 8 |  | 10. 41 |
| 7 9 |  | 8. 57  |

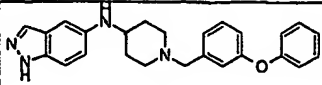
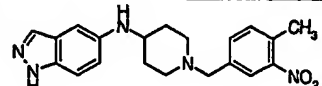
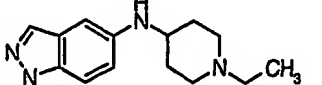
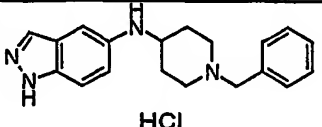
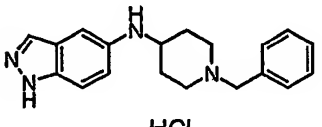
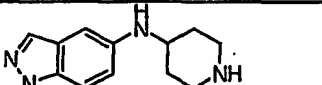
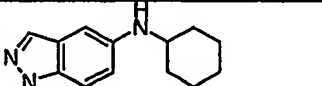
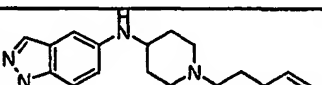
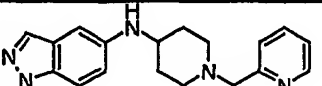
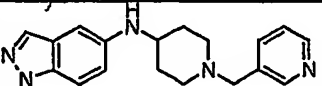
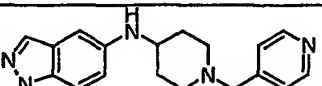
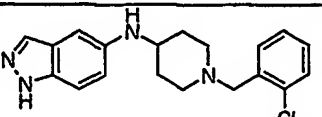


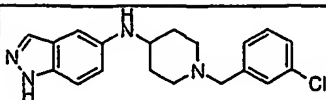
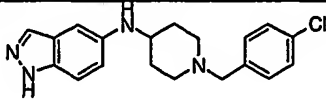
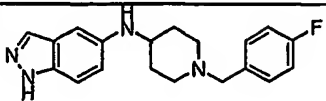
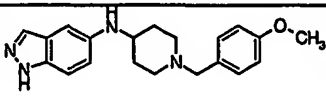
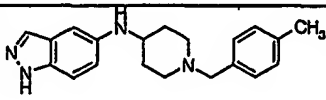
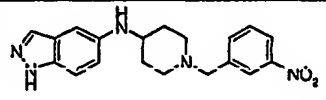
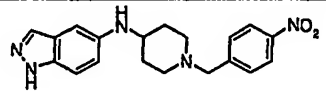
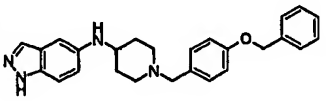
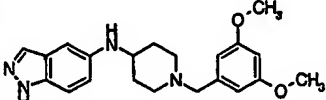
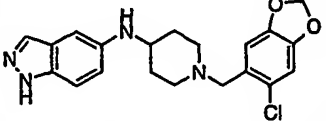
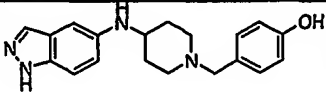
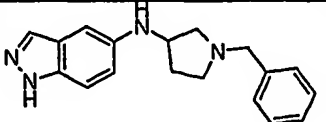
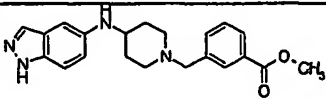
|     |   |       |
|-----|---|-------|
| 8 0 |    | 0.77  |
| 8 1 |    | 0.054 |
| 8 2 |    | 0.29  |
| 8 3 |    | 0.06  |
| 8 4 |    | 0.26  |
| 8 5 |   | 0.18  |
| 8 6 |  | 0.9   |
| 8 7 |  | 0.18  |
| 8 8 |  | 0.44  |
| 8 9 |  | 0.3   |
| 9 0 |  | 0.069 |

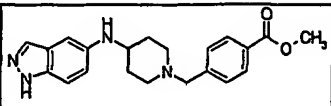
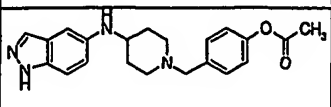
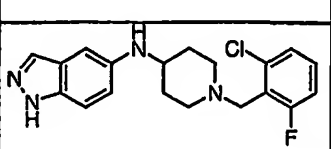
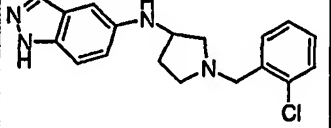
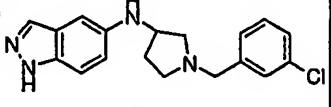
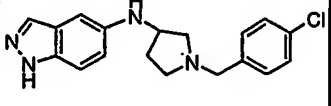
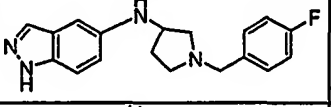
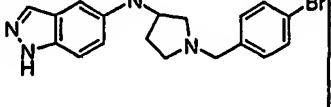
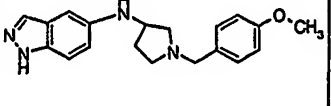
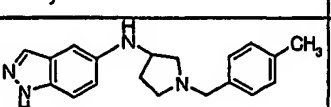
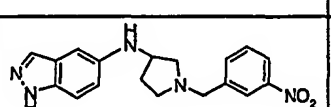
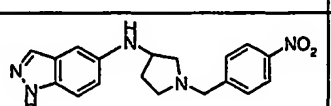
|       |   |       |
|-------|---|-------|
| 9 1   |    | 0.099 |
| 9 2   |    | 10.2  |
| 9 3   |    | 12.5  |
| 9 4   |    | 7.2   |
| 9 5   |   | 0.085 |
| 9 6   |  | 0.23  |
| 9 7   |  | 2.1   |
| 9 8   |  | 0.41  |
| 9 9   |  | 0.24  |
| 1 0 0 |  | 0.22  |

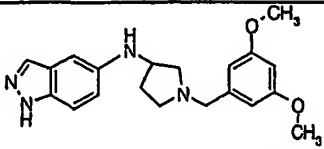
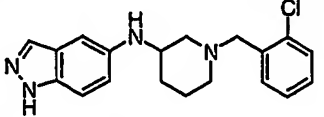
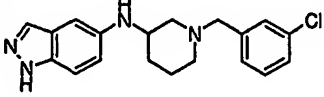
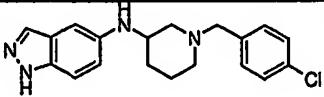
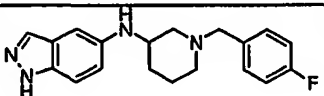
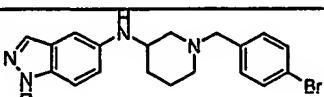
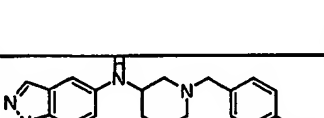
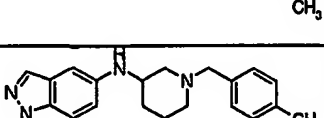
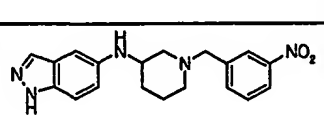
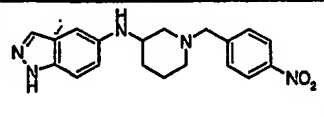
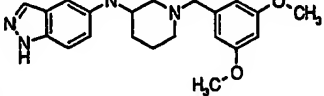
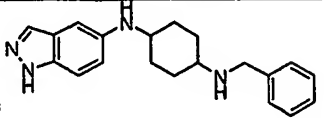
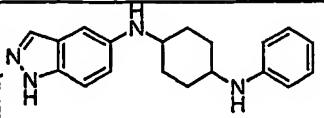
|       |   |       |
|-------|---|-------|
| 1 0 1 |    | 1.8   |
| 1 0 2 |    | 0.079 |
| 1 0 3 |    | 0.26  |
| 1 0 4 |    | 0.24  |
| 1 0 5 |    | 0.39  |
| 1 0 6 |  | 1.4   |
| 1 0 7 |  | 0.47  |
| 1 0 8 |  | 3.8   |
| 1 0 9 |  | 0.161 |
| 1 1 0 |  | 0.195 |

|       |   |        |
|-------|---|--------|
| 1 1 1 |    | 1. 77  |
| 1 1 2 |    | 0. 31  |
| 1 1 3 |    | 0. 492 |
| 1 1 4 |    | 0. 329 |
| 1 1 5 |    | 0. 372 |
| 1 1 6 |   | 0. 136 |
| 1 1 7 |  | 0. 317 |
| 1 1 8 |  | 0. 275 |
| 1 1 9 |  | 0. 383 |
| 1 2 0 |  | 0. 241 |
| 1 2 1 |  | 0. 513 |
| 1 2 2 |  | 0. 309 |

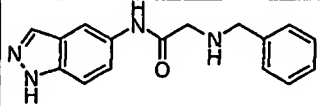
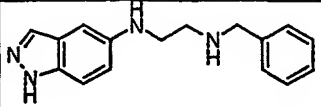
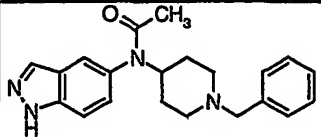
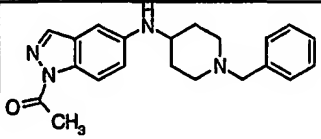
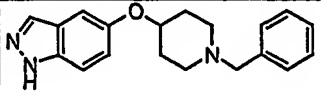
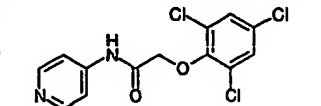
|       |  |       |
|-------|--|-------|
| 1 2 3 |         | 0.22  |
| 1 2 4 |         | 0.238 |
| 1 2 5 |         | 0.747 |
| 1 2 6 | <br>HCl | 0.239 |
| 1 2 7 | <br>HCl | 0.951 |
| 1 2 8 |        | 0.287 |
| 1 2 9 |       | 0.67  |
| 1 3 0 |       | 0.457 |
| 1 3 1 |       |       |
| 1 3 2 |       | 0.603 |
| 1 3 3 |       | 0.68  |
| 1 3 4 |       | 0.436 |

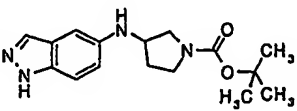
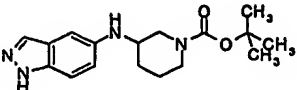
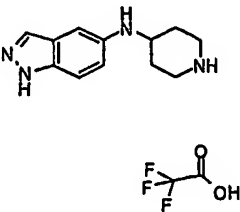
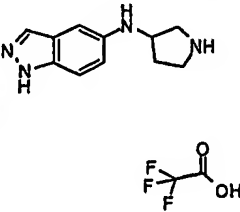
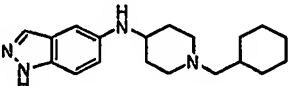
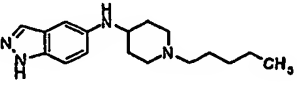
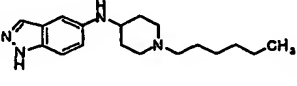
|       |   |        |
|-------|---|--------|
| 1 3 5 |    | 0. 285 |
| 1 3 6 |    |        |
| 1 3 7 |    | 0. 478 |
| 1 3 8 |    | 0. 355 |
| 1 3 9 |    | 0. 25  |
| 1 4 0 |    | 0. 465 |
| 1 4 1 |  | 0. 661 |
| 1 4 2 |  | 0. 655 |
| 1 4 3 |  | 0. 399 |
| 1 4 4 |  | 0. 453 |
| 1 4 5 |  | 0. 29  |
| 1 4 6 |  | 0. 032 |
| 1 4 7 |  | 0. 462 |

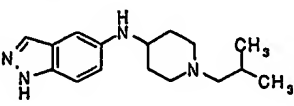
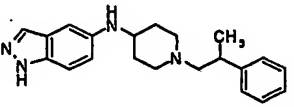
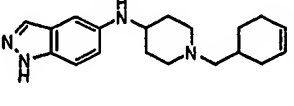
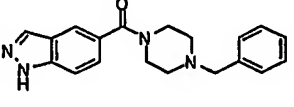
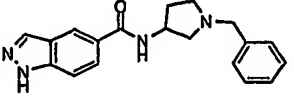
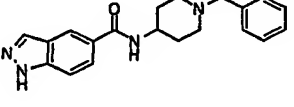
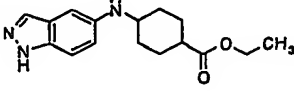
|       |   |       |
|-------|---|-------|
| 1 4 8 |    | 0.166 |
| 1 4 9 |    | 0.204 |
| 1 5 0 |    | 0.821 |
| 1 5 1 |    | 0.045 |
| 1 5 2 |    | 0.02  |
| 1 5 3 |   | 0.024 |
| 1 5 4 |  | 0.084 |
| 1 5 5 |  | 0.024 |
| 1 5 6 |  | 0.002 |
| 1 5 7 |  | 0.022 |
| 1 5 8 |  | 0.005 |
| 1 5 9 |  | 0.012 |

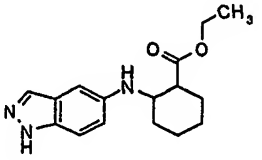
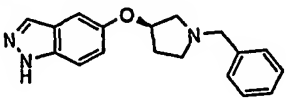
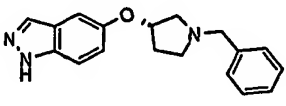
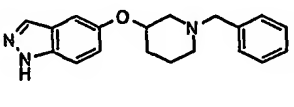
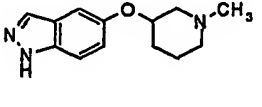
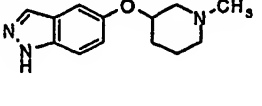
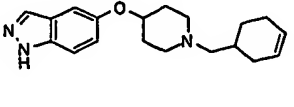
|       |   |       |
|-------|---|-------|
| 1 6 0 |    | 0.001 |
| 1 6 1 |    | 0.013 |
| 1 6 2 |    | 0.019 |
| 1 6 3 |    | 0.011 |
| 1 6 4 |    | 0.016 |
| 1 6 5 |    | 0.011 |
| 1 6 6 |   | 0.016 |
| 1 6 7 |  | 0.009 |
| 1 6 8 |  | 0.003 |
| 1 6 9 |  | 0.087 |
| 1 7 0 |  | 0.08  |
| 1 7 1 |  | 0.09  |
| 1 7 2 |  | 0.265 |

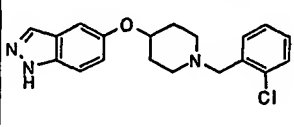
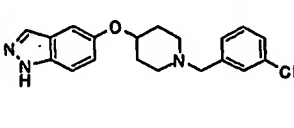
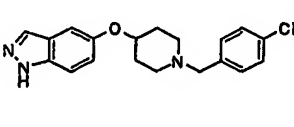
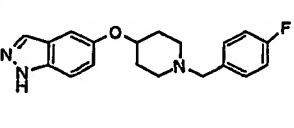
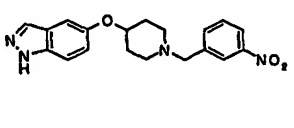
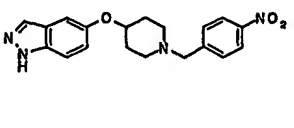
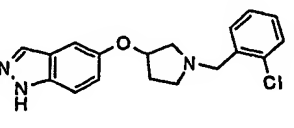


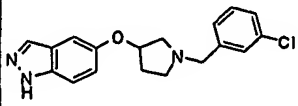
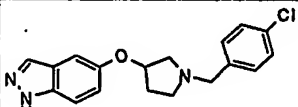
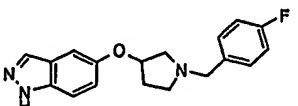
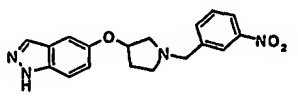
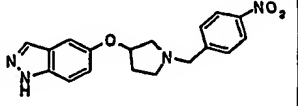
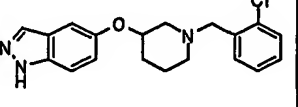
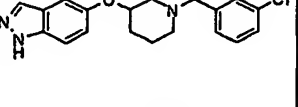
|       |  |            |
|-------|--|------------|
| 1 7 3 |   | 0.446      |
| 1 7 4 |   | 0.163      |
| 1 7 5 |   | 15.55<br>7 |
| 1 7 6 |   | 0.004      |
| 1 7 7 |   |            |
| 1 7 8 |  |            |

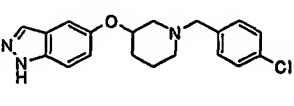
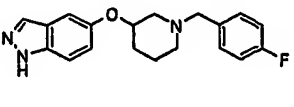
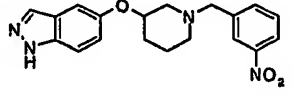
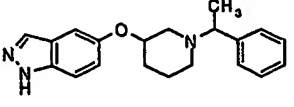
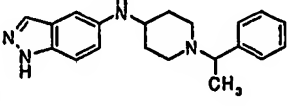
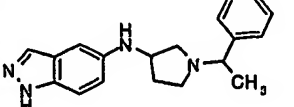
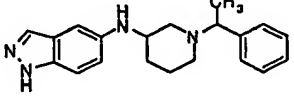
|        |  |   |  |  |
|--------|--|---|--|--|
|        |  |    |  |  |
| 实施例179 |  |   |  |  |
|        |  |    |  |  |
| 实施例180 |  |   |  |  |
|        |  |    |  |  |
| 实施例181 |  |   |  |  |
|        |  |   |  |  |
| 实施例182 |  |   |  |  |
|        |  |  |  |  |
| 实施例183 |  |   |  |  |
|        |  |  |  |  |
| 实施例184 |  |   |  |  |
|        |  |  |  |  |
| 实施例185 |  |   |  |  |

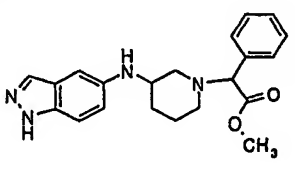
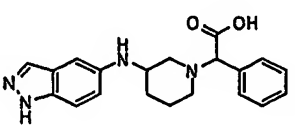
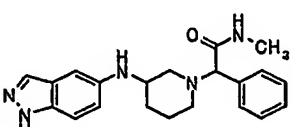
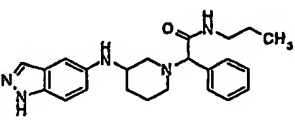
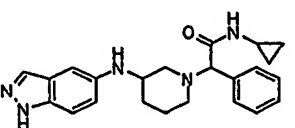
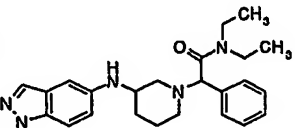
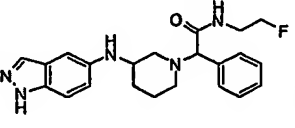
|        |  |   |  |  |
|--------|--|---|--|--|
|        |  |    |  |  |
| 实施例186 |  |   |  |  |
|        |  |    |  |  |
| 实施例187 |  |   |  |  |
|        |  |    |  |  |
| 实施例188 |  |   |  |  |
|        |  |   |  |  |
| 实施例189 |  |   |  |  |
|        |  |  |  |  |
| 实施例190 |  |   |  |  |
|        |  |  |  |  |
| 实施例191 |  |   |  |  |
|        |  |  |  |  |
| 实施例192 |  |   |  |  |

|        |  |   |  |  |
|--------|--|---|--|--|
|        |  |    |  |  |
| 实施例193 |  |   |  |  |
|        |  |    |  |  |
| 实施例194 |  |   |  |  |
|        |  |    |  |  |
| 实施例195 |  |   |  |  |
|        |  |   |  |  |
| 实施例196 |  |   |  |  |
|        |  |  |  |  |
| 实施例197 |  |   |  |  |
|        |  |  |  |  |
| 实施例198 |  |   |  |  |
|        |  |  |  |  |
| 实施例199 |  |   |  |  |

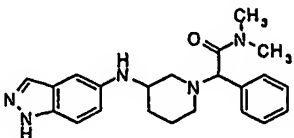
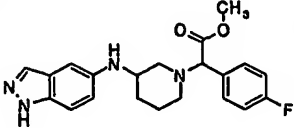
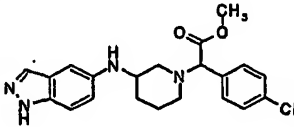
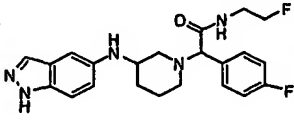
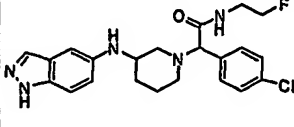
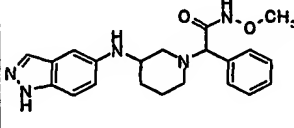
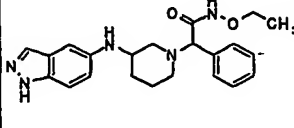
|        |  |  |
|--------|--|--|
| 实施例200 | <br>HCl   |  |
| 实施例201 | <br>HCl   |  |
| 实施例202 | <br>HCl   |  |
| 实施例203 | <br>HCl  |  |
| 实施例204 | <br>HCl |  |
| 实施例205 | <br>HCl |  |
| 实施例206 | <br>HCl |  |

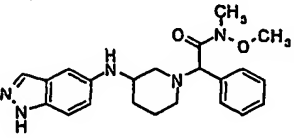
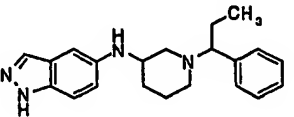
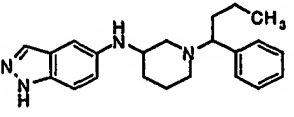
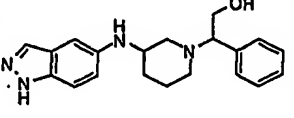
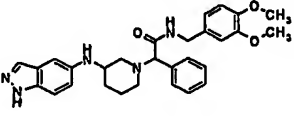
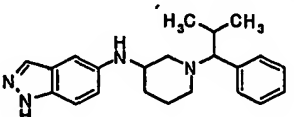
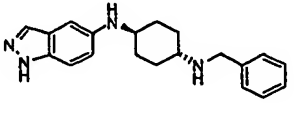
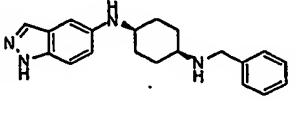
|        |  |  |
|--------|--|--|
| 实施例207 | <br>HCl   |  |
| 实施例208 | <br>HCl   |  |
| 实施例209 | <br>HCl   |  |
| 实施例210 | <br>HCl  |  |
| 实施例211 | <br>HCl |  |
| 实施例212 | <br>HCl |  |
| 实施例213 | <br>HCl |  |

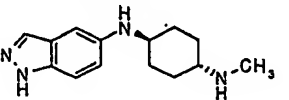
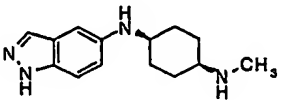
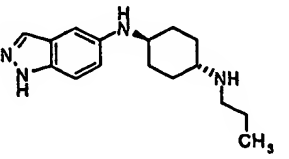
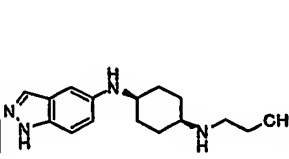
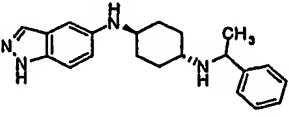
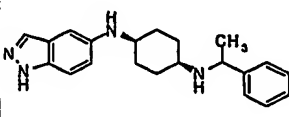
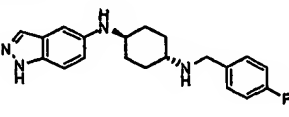
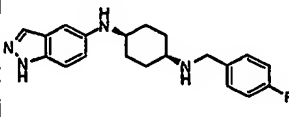
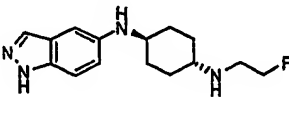
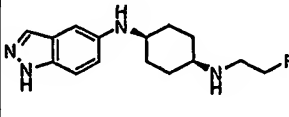
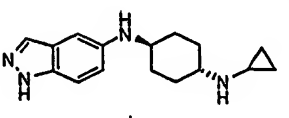
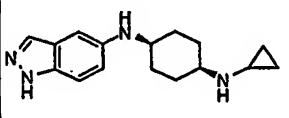
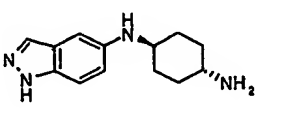
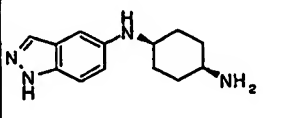
|        |  |  |  |  |
|--------|--|--|--|--|
|        |  | <br>HCl   |  |  |
| 实施例214 |  |  |  |  |
|        |  | <br>HCl   |  |  |
| 实施例215 |  |  |  |  |
|        |  | <br>HCl   |  |  |
| 实施例216 |  |  |  |  |
|        |  | <br>HCl  |  |  |
| 实施例217 |  |  |  |  |
|        |  | <br>HCl |  |  |
| 实施例218 |  |  |  |  |
|        |  | <br>HCl |  |  |
| 实施例219 |  |  |  |  |
|        |  | <br>HCl |  |  |
| 实施例220 |  |  |  |  |

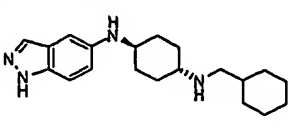
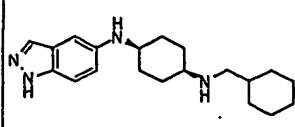
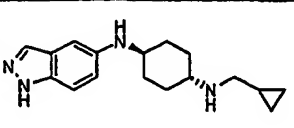
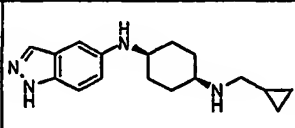
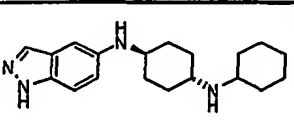
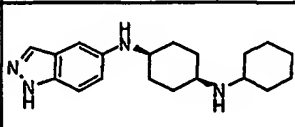
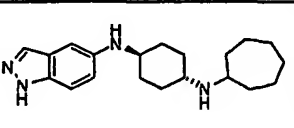
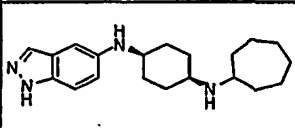
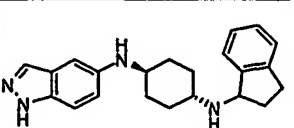
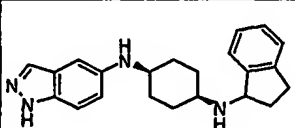
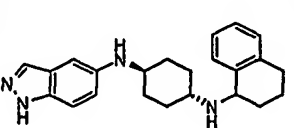
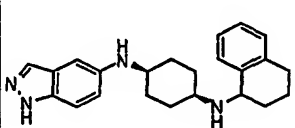
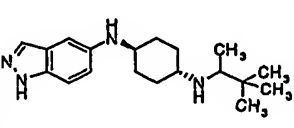
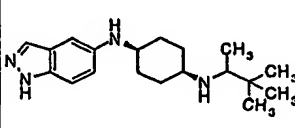
|        |  |   |  |  |
|--------|--|---|--|--|
| 实施例221 |  |    |  |  |
| 实施例222 |  |    |  |  |
| 实施例223 |  |    |  |  |
| 实施例224 |  |   |  |  |
| 实施例225 |  |  |  |  |
| 实施例226 |  |  |  |  |
| 实施例227 |  |  |  |  |

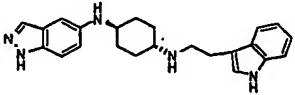
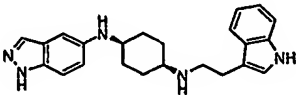
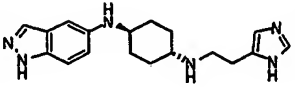
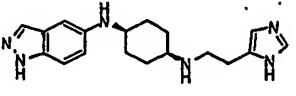
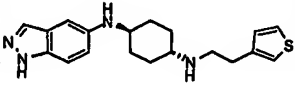
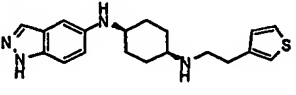
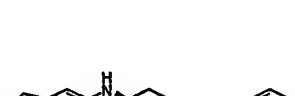
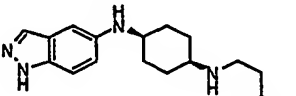
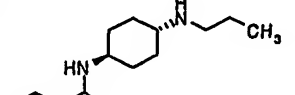
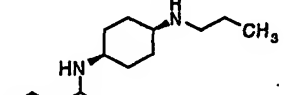
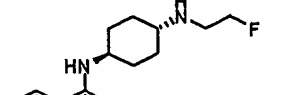
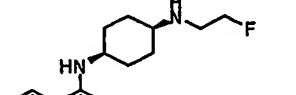
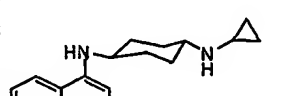



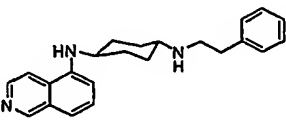
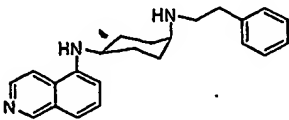
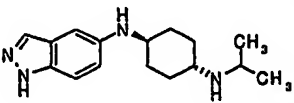
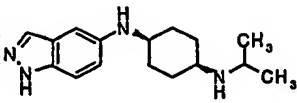
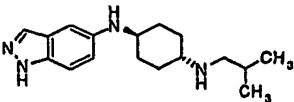
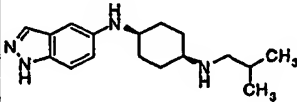
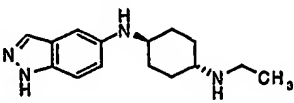
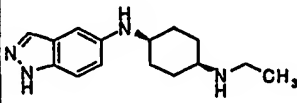
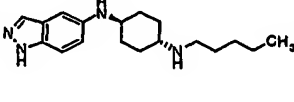
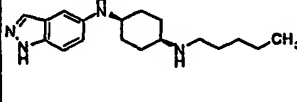
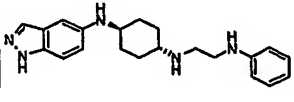
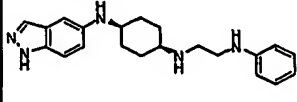
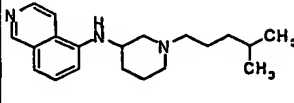
|        |  |  |  |  |
|--------|--|--|--|--|
|        |  | <br><chem>CN(C)C(=O)C(c1ccccc1)C2CCN(CC2)Nc3ccc4c(c3)ncn4</chem>      |  |  |
| 实施例228 |  |  |  |  |
|        |  | <br><chem>CN(C(=O)C(c1ccc(F)cc1)C2CCN(CC2)Nc3ccc4c(c3)ncn4)C</chem>   |  |  |
| 实施例229 |  |  |  |  |
|        |  | <br><chem>CN(C(=O)C(c1ccc(Cl)cc1)C2CCN(CC2)Nc3ccc4c(c3)ncn4)C</chem>  |  |  |
| 实施例230 |  |  |  |  |
|        |  | <br><chem>FCNCC(=O)C(c1ccc(F)cc1)C2CCN(CC2)Nc3ccc4c(c3)ncn4</chem>   |  |  |
| 实施例231 |  |  |  |  |
|        |  | <br><chem>FCNCC(=O)C(c1ccc(Cl)cc1)C2CCN(CC2)Nc3ccc4c(c3)ncn4</chem> |  |  |
| 实施例232 |  |  |  |  |
|        |  | <br><chem>COC(=O)C(c1ccccc1)C2CCN(CC2)Nc3ccc4c(c3)ncn4</chem>       |  |  |
| 实施例233 |  |  |  |  |
|        |  | <br><chem>CCOC(=O)C(c1ccccc1)C2CCN(CC2)Nc3ccc4c(c3)ncn4</chem>      |  |  |
| 实施例234 |  |  |  |  |

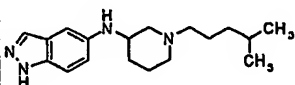
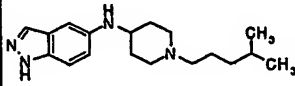
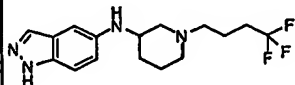
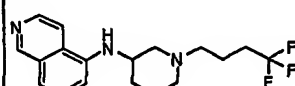
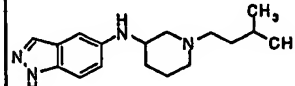
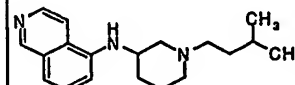
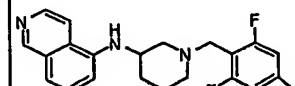
|        |     |   |    |  |
|--------|-----|---|----|--|
|        |     |    |    |  |
| 実施例235 |     |   |    |  |
|        |     |    |    |  |
| 実施例236 |     |   |    |  |
|        |     |    |    |  |
| 実施例237 |     |   |    |  |
|        |     |   |    |  |
| 実施例238 |     |   |    |  |
|        |     |  |    |  |
| 実施例239 |     |   |    |  |
|        |     |  |    |  |
| 実施例240 |     |   |    |  |
|        |     |  |    |  |
| 実施例241 | アンチ |   | シン |  |

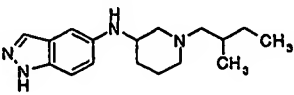
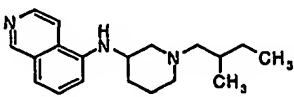
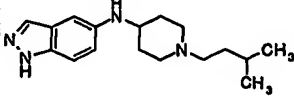
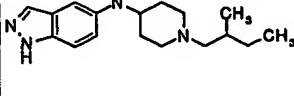
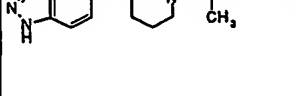
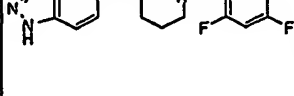

|        |     |   |    |  |
|--------|-----|---|----|--|
|        |     |    |    |    |
| 実施例242 | アンチ |   | シン |  |
|        |     |    |    |    |
| 実施例243 | アンチ |   | シン |  |
|        |     |    |    |    |
| 実施例244 | アンチ |   | シン |  |
|        |     |   |    |   |
| 実施例245 | アンチ |   | シン |  |
|        |     |  |    |  |
| 実施例246 | アンチ |   | シン |  |
|        |     |  |    |  |
| 実施例247 | アンチ |   | シン |  |
|        |     |  |    |  |
| 実施例248 | アンチ |   | シン |  |

|        |     |   |    |  |
|--------|-----|---|----|--|
|        |     |    |    |    |
| 実施例249 | アンチ |   | シン |  |
|        |     |    |    |    |
| 実施例250 | アンチ |   | シン |  |
|        |     |    |    |    |
| 実施例251 | アンチ |   | シン |  |
|        |     |   |    |   |
| 実施例252 | アンチ |   | シン |  |
|        |     |  |    |  |
| 実施例253 | アンチ |   | シン |  |
|        |     |  |    |  |
| 実施例254 | アンチ |   | シン |  |
|        |     |  |    |  |
| 実施例255 | アンチ |   | シン |  |

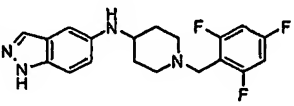
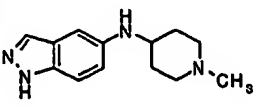
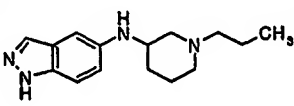
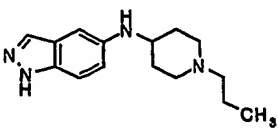
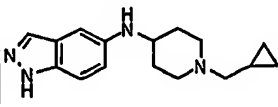
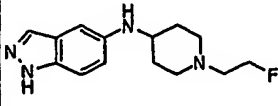
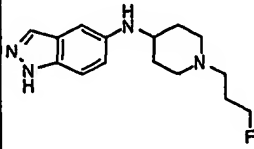
|        |     |   |    |  |
|--------|-----|---|----|--|
|        |     |    |    |    |
| 実施例256 | アンチ |   | シン |  |
|        |     |    |    |    |
| 実施例257 | アンチ |   | シン |  |
|        |     |    |    |    |
| 実施例258 | アンチ |   | シン |  |
|        |     |   |    |   |
| 実施例259 | アンチ |   | シン |  |
|        |     |  |    |  |
| 実施例260 | アンチ |   | シン |  |
|        |     |  |    |  |
| 実施例261 | アンチ |   | シン |  |
|        |     |  |    |  |
| 実施例262 | アンチ |   | シン |  |

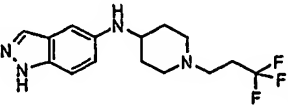
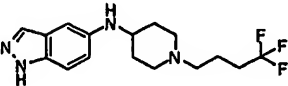
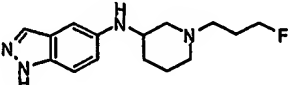
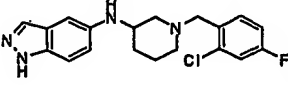
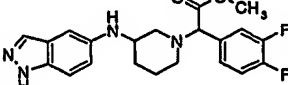
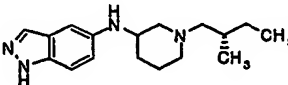
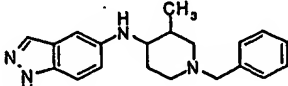
|        |     |   |    |  |
|--------|-----|---|----|--|
| 実施例263 | アンチ |    | シン |    |
| 実施例264 | アンチ |    | シン |    |
| 実施例265 | アンチ |    | シン |    |
| 実施例266 | アンチ |   | シン |   |
| 実施例267 | アンチ |  | シン |  |
| 実施例268 | アンチ |  | シン |  |
| 実施例269 |     |  |    |  |

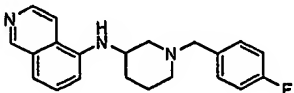
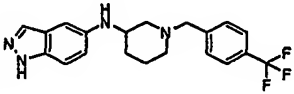
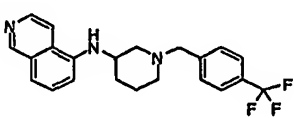
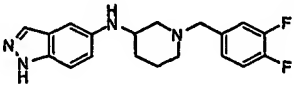
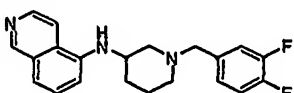
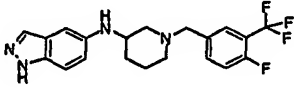
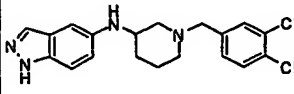
|        |  |   |  |  |
|--------|--|---|--|--|
|        |  |    |  |  |
| 实施例270 |  |   |  |  |
|        |  |    |  |  |
| 实施例271 |  |   |  |  |
|        |  |    |  |  |
| 实施例272 |  |   |  |  |
|        |  |   |  |  |
| 实施例273 |  |   |  |  |
|        |  |  |  |  |
| 实施例274 |  |   |  |  |
|        |  |  |  |  |
| 实施例275 |  |   |  |  |
|        |  |  |  |  |
| 实施例276 |  |   |  |  |

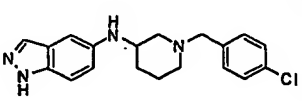
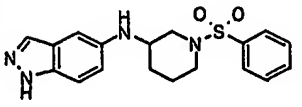
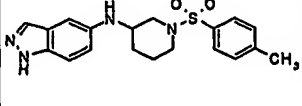
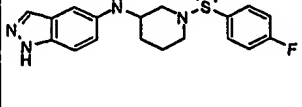
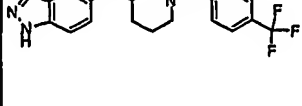
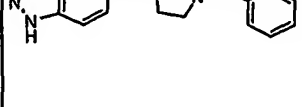

|        |  |   |  |  |
|--------|--|---|--|--|
|        |  | <br><chem>CCCC(C)N1CCCN1c2ccc3c(c2)n[nH]3</chem>               |  |  |
| 实施例277 |  | <br><chem>CCCC(C)N1CCCN1c2ccc3c(c2)n[nH]3</chem>               |  |  |
| 实施例278 |  | <br><chem>CCCC(C)N1CCCN1c2ccc3c(c2)n[nH]3</chem>               |  |  |
| 实施例279 |  | <br><chem>CCCC(C)N1CCCN1c2ccc3c(c2)n[nH]3</chem>             |  |  |
| 实施例280 |  | <br><chem>CCCC(C)N1CCCN1c2ccc3c(c2)n[nH]3</chem>             |  |  |
| 实施例281 |  | <br><chem>CCCC(C)N1CCCN1c2ccc3c(c2)n[nH]3</chem>             |  |  |
| 实施例282 |  | <br><chem>CCc1cc(F)c(F)c(F)c1N2CCCN2c3ccc4c(c3)n[nH]4</chem> |  |  |

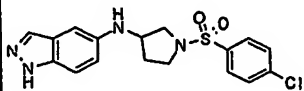
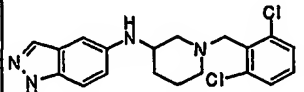
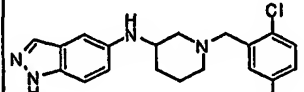
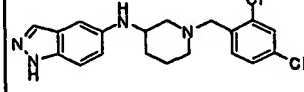
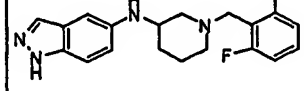
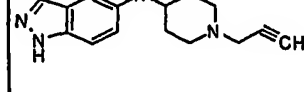
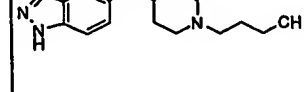


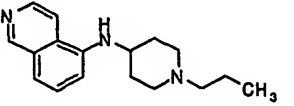
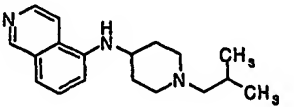
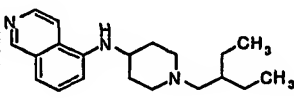
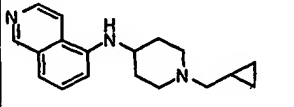
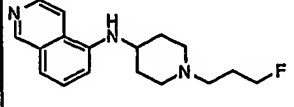

|        |  |   |  |  |
|--------|--|---|--|--|
|        |  |    |  |  |
| 实施例283 |  |   |  |  |
|        |  |    |  |  |
| 实施例284 |  |   |  |  |
|        |  |    |  |  |
| 实施例285 |  |   |  |  |
|        |  |   |  |  |
| 实施例286 |  |   |  |  |
|        |  |  |  |  |
| 实施例287 |  |   |  |  |
|        |  |  |  |  |
| 实施例288 |  |   |  |  |
|        |  |  |  |  |
| 实施例289 |  |   |  |  |

|        |  |   |  |  |
|--------|--|---|--|--|
|        |  |    |  |  |
| 实施例290 |  |   |  |  |
|        |  |    |  |  |
| 实施例291 |  |   |  |  |
|        |  |    |  |  |
| 实施例292 |  |   |  |  |
|        |  |  |  |  |
| 实施例293 |  |   |  |  |
|        |  |  |  |  |
| 实施例294 |  |   |  |  |
|        |  |  |  |  |
| 实施例295 |  |   |  |  |
|        |  |  |  |  |
| 实施例296 |  |   |  |  |

|        |  |   |  |  |
|--------|--|---|--|--|
|        |  |    |  |  |
| 实施例297 |  |   |  |  |
|        |  |    |  |  |
| 实施例298 |  |   |  |  |
|        |  |    |  |  |
| 实施例299 |  |   |  |  |
|        |  |   |  |  |
| 实施例300 |  |   |  |  |
|        |  |  |  |  |
| 实施例301 |  |   |  |  |
|        |  |  |  |  |
| 实施例302 |  |   |  |  |
|        |  |  |  |  |
| 实施例303 |  |   |  |  |

|        |  |   |  |  |
|--------|--|---|--|--|
|        |  |    |  |  |
| 实施例304 |  |   |  |  |
|        |  |    |  |  |
| 实施例305 |  |   |  |  |
|        |  |    |  |  |
| 实施例306 |  |   |  |  |
|        |  |  |  |  |
| 实施例307 |  |   |  |  |
|        |  |  |  |  |
| 实施例308 |  |   |  |  |
|        |  |  |  |  |
| 实施例309 |  |   |  |  |
|        |  |  |  |  |
| 实施例310 |  |   |  |  |

|        |  |   |  |  |
|--------|--|---|--|--|
|        |  |    |  |  |
| 实施例311 |  |   |  |  |
|        |  |    |  |  |
| 实施例312 |  |   |  |  |
|        |  |    |  |  |
| 实施例313 |  |   |  |  |
|        |  |  |  |  |
| 实施例314 |  |   |  |  |
|        |  |  |  |  |
| 实施例315 |  |   |  |  |
|        |  |  |  |  |
| 实施例316 |  |   |  |  |
|        |  |  |  |  |
| 实施例317 |  |   |  |  |

|        |   |  |  |  |
|--------|---|--|--|--|
|        |   | <br><chem>CCCCN1CCN(CC1)C(=O)c2ccc3ncncc3c2</chem>      |  |  |
| 实施例318 |   | <br><chem>CC(C)CN1CCN(CC1)C(=O)c2ccc3ncncc3c2</chem>    |  |  |
| 实施例319 |   | <br><chem>CC(C)CCN1CCN(CC1)C(=O)c2ccc3ncncc3c2</chem>   |  |  |
| 实施例320 |   | <br><chem>CC(C)CCCN1CCN(CC1)C(=O)c2ccc3ncncc3c2</chem> |  |  |
| 实施例321 |   | <br><chem>C1CCN(CC1)C(=O)c2ccc3ncncc3c2C2OC2</chem>   |  |  |
| 实施例322 | ; | <br><chem>CCFN1CCN(CC1)C(=O)c2ccc3ncncc3c2</chem>     |  |  |

薬理試験例 1 : R h o キナーゼ阻害活性

遺伝子組換え R h o キナーゼは、特開平 1 0 - 1 1 3 1 8 7 号の開示に従って、ウシ R h o キナーゼ触媒領域とグルタチオン S - トランスフェラーゼとの融合蛋白質をコードする c D N A を組み込んだバキュロウイルスを昆虫細胞に感染させ、昆虫細胞に生産させることにより調製した。その R h o キナーゼとともに  $\gamma$  位のリンが放射性同位元素でラベルされた A T P (  $\gamma$   $^{32}$  P - A T P ) を基質 ( r i b o s o m a l S 6 k i n a s e s u b s t r a t e , S 6 2 3 1 - 2 3 9 ) に添加することにより基質をリン酸化した。基質は放射性同位元素でラベルされる。

その後、基質を濾紙に吸着させ、リン酸溶液により A T P を洗い流した後に液体シンチレーションカウンタによりリン酸化された基質の量を測定した。

被験化合物の酵素阻害活性は、酵素反応をさせる前に被験サンプルを添加しておき基質のリン酸化量の抑制率を求め、50%抑制するときの濃度を I C<sub>50</sub> 値とした。

結果は前記化学構造式と共に示される通りであった。

薬理試験例 2 : 白血球遊走阻害作用

マウス由来 C C R 2 を高発現させたヒト由来組織球性リンパ腫 ( U 9 3 7 / C C R 2 ) を、被験化合物を添加した 0.1% B S A を含む R P M I 1 6 4 0 培地に懸濁し (  $5 \times 10^6 / \text{ml}$  )、20 分間インキュベートさせた。24 穴プレートに M C P - 1 リガンド (  $1 \mu\text{M}$  )、及び被験化合物を添加した薬液 ( 0.1% B S A を含む R P M I 1 6 4 0 培地 D M S O 1% ) を 500  $\mu\text{l}$  加え、ケモタキセルをのせ上層に上記の細胞浮遊液 200  $\mu\text{l}$  を添加し、1 時間、37℃、5% 炭酸ガス下で遊走させた。粒子計数分析装置 ( シスメックス C D A - 500 ) にて下室に遊走した細胞数をカウントし、以下の式により遊走阻害率を算出した。

$$\text{遊走阻害率 (\%)} = (1 - \text{被験化合物を添加した場合の遊走数} / \text{被験化合物未添加の場合の遊走数}) \times 100$$

結果は下記表に示される通りであった。

| 被験化合物<br>(実施例番号)               | 遊走阻害率(%) ±標準誤差  |
|--------------------------------|-----------------|
| 2 0 (3 $\mu$ M)                | 46.7 $\pm$ 19.4 |
| 2 0 (30 $\mu$ M)               | 95.4 $\pm$ 3.4  |
| 2 1 $\cdot$ HCl (3 $\mu$ M)    | 83.5 $\pm$ 3.3  |
| 2 1 $\cdot$ HCl (30 $\mu$ M)   | 99.1 $\pm$ 0.4  |
| 2 2 (3 $\mu$ M)                | 34.8 $\pm$ 12.4 |
| 2 2 (30 $\mu$ M)               | 92.9 $\pm$ 1.3  |
| 8 0 (3 $\mu$ M)                | 26.0 $\pm$ 4.7  |
| 8 0 (30 $\mu$ M)               | 65.1 $\pm$ 17.3 |
| 8 3 (3 $\mu$ M)                | 16.1 $\pm$ 9.6  |
| 8 3 (30 $\mu$ M)               | 92.5 $\pm$ 3.3  |
| 9 0 (30 $\mu$ M)               | 78.3 $\pm$ 3.2  |
| 9 5 (3 $\mu$ M)                | 17.1 $\pm$ 11.7 |
| 9 5 (30 $\mu$ M)               | 77.6 $\pm$ 6.4  |
| 1 0 2 (3 $\mu$ M)              | 6.8 $\pm$ 17.0  |
| 1 0 2 (30 $\mu$ M)             | 96.7 $\pm$ 1.0  |
| 1 2 6 (30 $\mu$ M)             | 49.1 $\pm$ 4.6  |
| 1 2 6 $\cdot$ HCl (3 $\mu$ M)  | 9.9 $\pm$ 14.2  |
| 1 2 6 $\cdot$ HCl (30 $\mu$ M) | 41.6 $\pm$ 4.8  |
| 1 2 8 (3 $\mu$ M)              | 2.9 $\pm$ 12.3  |
| 1 2 8 (30 $\mu$ M)             | 45.9 $\pm$ 12.3 |
| 1 4 6 (3 $\mu$ M)              | 45.6 $\pm$ 9.5  |
| 1 4 6 (30 $\mu$ M)             | 93.9 $\pm$ 1.7  |
| 1 4 6 $\cdot$ HCl (3 $\mu$ M)  | 74.5 $\pm$ 1.7  |
| 1 4 6 $\cdot$ HCl (30 $\mu$ M) | 97.9 $\pm$ 1.0  |
| 2 2 1 (0.3 $\mu$ M)            | 90.8 $\pm$ 11.0 |
| 2 2 1 (0.03 $\mu$ M)           | 27.5 $\pm$ 33.6 |
| 2 9 8 (0.3 $\mu$ M)            | 15.7 $\pm$ 9.9  |



|                            |                 |
|----------------------------|-----------------|
| 3 0 0 (0. 3 $\mu$ M)       | 81.9 $\pm$ 11.9 |
| 2 4 6 (0. 3 $\mu$ M)       | 41.9 $\pm$ 15.4 |
| 2 4 3 (3 $\mu$ M)          | 82.8 $\pm$ 7.1  |
| 2 2 7 (3 $\mu$ M)          | 100.3 $\pm$ 0.5 |
| 2 5 9 (シン) (3 $\mu$ M)     | 85.3 $\pm$ 8.5  |
| 2 9 3 (3 $\mu$ M)          | 93.5 $\pm$ 9.9  |
| 2 8 1 (3 $\mu$ M)          | 100.1 $\pm$ 8.2 |
| 2 9 4 (0. 3 $\mu$ M)       | 98.3 $\pm$ 1.4  |
| 2 9 4 (0. 1 $\mu$ M)       | 87.4 $\pm$ 6.4  |
| 2 8 2 (1 $\mu$ M)          | 29.9 $\pm$ 4.1  |
| 2 6 0 (アンチ) (1 $\mu$ M)    | 77.4 $\pm$ 14.4 |
| 2 6 2 (アンチ) (1 $\mu$ M)    | 82.5 $\pm$ 6.69 |
| 2 6 2 (アンチ) (0. 3 $\mu$ M) | 24.4 $\pm$ 8.1  |
| 2 6 0 (シン) (1 $\mu$ M)     | 56.5 $\pm$ 14.9 |
| 2 6 1 (シン) (1 $\mu$ M)     | 59.4 $\pm$ 10.4 |
| 2 6 1 (シン) (0. 3 $\mu$ M)  | 24.2 $\pm$ 3.9  |
| 2 6 2 (シン) (1 $\mu$ M)     | 69.9 $\pm$ 15.1 |
| 3 2 0 (1 $\mu$ M)          | 82.9 $\pm$ 7.0  |

### 薬理試験例 3 : S.D. ラットを用いた抗GBM腎炎モデルに対する蛋白尿改善作用

ラット由来GBM画分を家兎に免疫して得られた抗GBM抗体を、S.D. 雄性ラット8週齢の尾静脈内に投与し腎炎を惹起させた。抗体投与直後と6時間後に実施例300を30mg/kg経口投与した。抗体投与直後から24時間尿を採取、尿中蛋白量を測定し、蛋白尿改善作用を観察した。その結果を表に示す。

| <u>群</u>                 | <u>尿中蛋白量 (mg/kg/day) <math>\pm</math>標準誤差</u> |
|--------------------------|---|
| 対照群                      | 794.2 $\pm$ 113.2                             |
| 実施例300 30mg/kg 経口1日2回投与群 | 437.1 $\pm$ 95.9                              |

薬理試験例 4 : WKYラットを用いた抗GBM腎炎モデルに対する蛋白尿改善作用

ラット由来GBM画分を家兎に免疫して得られた抗GBM抗体を、WKY雄性ラット9週齢に尾静脈内に投与し腎炎を惹起させた。抗体投与翌日から2週間、実施例300 30mg/kgを1日2回経口投与、実施例246を25mg/ml飲水投与した。抗体投与2週後の24時間尿を採取、尿中蛋白量を測定し、蛋白尿改善作用を観察した。その結果を表に示す。

| 群                        | 尿中蛋白量 (mg/kg/day) ±標準誤差 |
|--------------------------|-------------------------|
| 対照群                      | 840.4±82.2              |
| 実施例300 30mg/kg 経口1日2回投与群 | 602.2±47.3              |
| 実施例246 25mg/l 飲水投与群      | 220.2±17.7              |

薬理試験例 5 : 血圧低下作用

高血圧自然発症ラット (SHR、日本チャールスリバー (株)) の雄性11週齢～18週齢を使用し、化合物を強制経口投与したときの血圧低下作用を示す。方法は、化合物を精製水に溶かすか、あるいは5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁させ、経口ゾンデを用いてSHRの胃内に強制的に投与した。SHRの収縮期血圧は非観血式血圧測定装置 (BP-98A、ソフトロン (株)) を用い、化合物投与直前および投与3～4時間後あるいは投与6～7時間後の収縮期血圧を測定した。以下の式により血圧低下率を算出した。

$$\text{血圧低下率 (\%)} = (\text{化合物投与前血圧} - \text{化合物投与後血圧}) / \text{化合物投与前血圧} \times 100$$

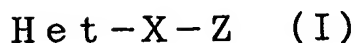
結果は下記表に示される通りであり、それぞれの化合物は30mg/kgを投与し、血圧低下率 (%) はSHR 3～4匹の平均値と標準誤差を示す。

\*は化合物投与6～7時間後に血圧を測定し、無印は化合物投与3～4時間後に血圧を測定した結果を示した。

| 披験化合物        | 血圧低下率 (%)  |
|--------------|------------|
| 実施例126       | 18.0±3.5   |
| 実施例127       | 20.4±3.0   |
| 実施例21        | 37.0±2.5   |
| 実施例164       | 35.0±4.7   |
| 実施例298       | 18.9±3.1 * |
| 実施例300       | 24.1±3.8 * |
| 実施例227       | 22.2±7.4   |
| 実施例243 (シン)  | 20.4±5.2   |
| 実施例246 (シン)  | 37.2±11.7  |
| 実施例247 (シン)  | 43.3±1.2   |
| 実施例289       | 30.8±5.7   |
| 実施例248 (アンチ) | 18.8±8.0   |
| 実施例243 (シン)  | 26.4±5.0   |
| 実施例287       | 24.4±6.8   |
| 実施例286       | 23.6±8.6   |
| 実施例290       | 17.2±2.9   |
| 実施例240       | 21.1±6.5   |
| 実施例261 (アンチ) | 47.3±3.6   |
| 実施例261 (シン)  | 46.4±4.8   |
| 実施例260 (シン)  | 19.6±10.5  |
| 実施例322       | 41.4±7.4   |
| 実施例318       | 22.7±5.1   |
| 実施例246 (アンチ) | 51.4±0.9   |
| 実施例273       | 30.4±7.3   |

## 請 求 の 範 囲

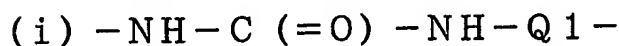
1. 式 (I) の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物。



{上記式中、

Hetは、少なくとも1個の窒素原子を含有する5～7員の単環性の飽和または不飽和の複素環式基、あるいは少なくとも1個の窒素原子を含有する9～12員の二環性の飽和または不飽和の複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基はハロゲン原子、酸素原子、水酸基、またはC<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルにより置換されていてもよく、

Xは、基 (i) ～ (ix) からなる群から選択される基を表し、



(上記式中、

Q1は

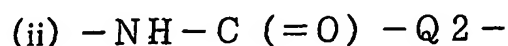
結合、

炭素数1～4のアルキレン、または

炭素数2～4のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい) により置換されていてもよい)

を表す。)



(上記式中、

Q 2 は

結合、

炭素数 1～5 のアルキレン、または

炭素数 2～5 のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい) により置換されていてもよい)

を表す。)

(iii)  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{Q}3-\text{Q}4-\text{Q}5-$

(上記式中、

Q 3 は、

炭素数 1～4 のアルキレン、または

炭素数 2～4 のアルケニレン

を表し、

Q 4 は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、または $-\text{S}(=\text{O})_m-$  (mは0～2の整数を表す) を表し、

Q 5 は、

結合、

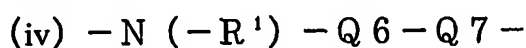
炭素数 1～3 のアルキレン、または

炭素数 2～3 のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシ (このア

ルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい) により置換されていてもよい)

を表す。)



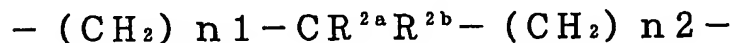
(上記式中、

R<sup>1</sup>は水素原子またはC<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルを表し、

Q6は、結合、または5～7員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、またはC<sub>1-4</sub>アルキルにより置換されていてもよく、

Q7は、

結合、



(式中、

n<sub>1</sub>およびn<sub>2</sub>はそれぞれ0～3の整数を表し、

n<sub>2</sub>が2または3である場合の $-(CH_2)_{n2}-$ は、基中の $-CH_2-CH_2-$ が $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ を表していてもよく、

R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>は、同一または異なってもよく、

水素原子、

ハロゲン原子、

C<sub>1-6</sub>アルキル (このアルキルは水酸基により置換されていてもよい)、

カルボキシ基、

C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル、

シアノ基、

$-(C=O) - N(-R^{2c})(-R^{2d})$  (R<sup>2c</sup>およびR<sup>2d</sup>は、同一または異なってもよく、水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキル (このアルキルはハロゲン原子により

置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシ(このアルコキシはハロゲン原子により置換されていてもよい)、シクロプロピル、またはベンジル(このフェニル部分は1または2の $C_{1-4}$ アルコキシにより置換されていてもよい)を表す)、または

フェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)

を表す)、

— $(CH_2)_p-NR^3$ —( $p$ は0~2の整数を表し、 $R^3$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)、

— $NH-(CH_2)_{q1}-CR^{4a}R^{4b}-(CH_2)_{q2}$ —( $q1$ および $q2$ はそれぞれ0~2の整数を表し、 $R^{4a}$ および $R^{4b}$ は、それぞれ、水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲ

ン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)、

—(C=O)—O—CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>—CH<sub>2</sub>—(R<sup>4a</sup>およびR<sup>4b</sup>は前記で定義された内容と同義である)、

—NH—(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>—NH—(iは1～4の整数を表す)、または

—S(=O)<sub>j</sub>—(jは0、1、または2を表す)

を表す。)

(v) —NH—Q8—Q9—Q10—

(上記式中、

Q8は、

炭素数1～5のアルキレン、または

炭素数2～5のアルケニレン

を表し、

Q9は、—O—、—NH—、または—S(=O)<sub>r</sub>—(rは0～2の整数を表す)を表し、

Q10は、

結合、

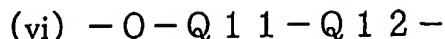
炭素数1～3のアルキレン、または

炭素数2～3のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、 $C_{1-4}$ アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)により置換されていてもよい)



を表す。)



(上記式中、

Q11は、結合、または5～7員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、またはC<sub>1-4</sub>アルキルにより置換されていてもよく、

Q12は、

結合、

$-(CH_2)_s-CHR^6-$  (sは0～2の整数を表し、R<sup>6</sup>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい) を表す)

$-(CH_2)_t-NR^6-$  (tは0～2の整数を表し、R<sup>6</sup>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい) を表す)、または

$-NH-(CH_2)_u-CHR^7-$  (uは0または1の整数を表し、R<sup>7</sup>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換され

ていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)

を表す。)

(vii) - Q 1 3 - Q 1 4 -

(上記式中、

Q 1 3は、結合、または5～7員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、またはC<sub>1-4</sub>アルキルにより置換されていてもよく、

Q 1 4は、

結合、

- (CH<sub>2</sub>)<sup>v</sup> - CHR<sup>8</sup> - (vは0～2の整数を表し、R<sup>8</sup>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)

- (CH<sub>2</sub>)<sup>w</sup> - NR<sup>9</sup> - (wは0～2の整数を表し、R<sup>9</sup>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲ

ン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)、または

$-NH-(CH_2)_x-CHR^{10}-$  ( $x$ は0または1の整数を表し、 $R^{10}$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)

を表す。)

(viii)  $-C(=O)-Q15-(CH_2)_y-$

(上記式中、 $Q15$ は、5～7員の飽和または不飽和の複素環式基を表し、この複素環式基は酸素原子、水酸基、または $C_{1-4}$ アルキルにより置換されていてもよく、 $y$ は0～4の整数を表す)

(ix)  $-C(=O)-NR^1-Q16-(CH_2)_z-$

(上記式中、 $R^1$ は前記で定義された内容と同義であり、 $Q16$ は、5～7員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、または $C_{1-4}$ アルキルにより置換されていてもよく、 $z$ は0～4の整数を表す)

$Z$ は、

水素原子、

ハロゲン原子、

3～7員の飽和または不飽和の単環性の炭素環式基または複素環式基、

9～12員の二環性の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基、または

13～15員の三環性の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基、

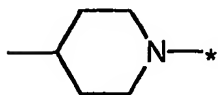
(上記炭素環式基および複素環式基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシ (このフェニル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい) により置換されていてもよい)

を表し、

但し、

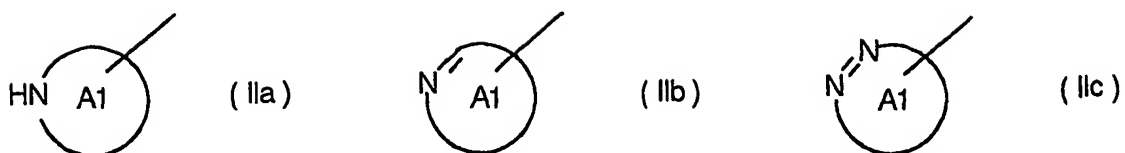
Xが基 (i) (式中、Q 1 が結合を表す) を表し、かつ Z が 2-エトキシカルボニル-フェニル、2-メトキシ-フェニル、2-ニトロ-フェニル、または 4-ニトロ-フェニルを表す場合に、Het が 4-ピリジルを表すことはなく、

Xが基 (iv) (式中、R<sup>1</sup>が水素原子を表し、Q 6 が下記式



(\*が付された結合は Q 7 との結合を表す) を表し、Q 7 が  $-CH_2-CH_2-$  を表す) を表し、かつ Z が非置換フェニルを表す場合に、Het が 1-ピペリジニル、4-モルホリニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、2-クロロ-3-ピリジニル、2-クロロ-5-ピリジニル、5-インドリル、5-インダゾリル、3-キノリニル、または 2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-イルを表すことはない。}

2. Het が表す単環性の複素環式基が、式 (IIa)、式 (IIb)、または式 (IIc) を表す、請求項 1 に記載の化合物。

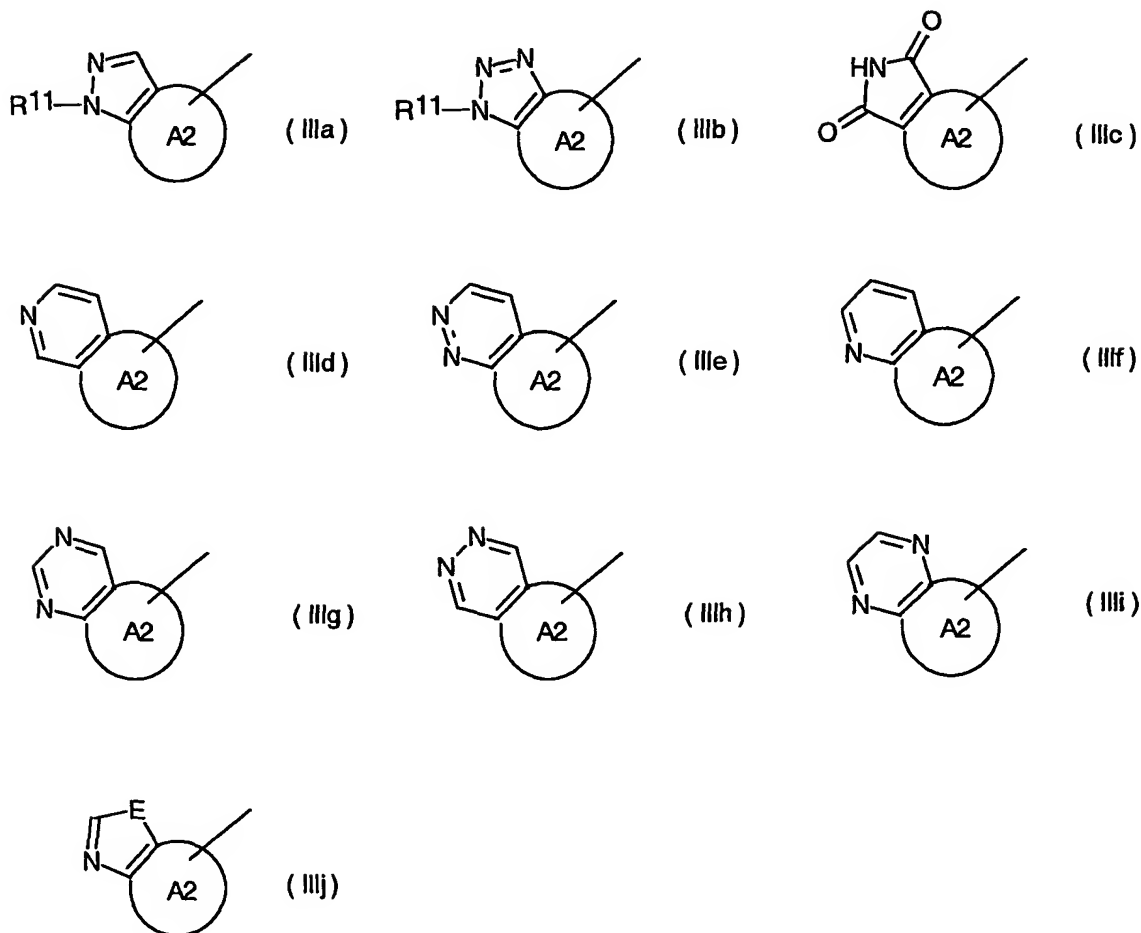


(上記式中、A1は、少なくとも1個の窒素原子を含有する5～7員の単環性の飽和または不飽和の複素環式基を表す。)

3. Hetが表す単環性の複素環式基が、ピリジル、ピリミジル、イソキサゾイル、イソチアゾイル、1,2,3-オキサジアゾイル、フラザニル、1,2,3-トリアゾイル、1,2,4-トリアゾイル、ピリダジル、ピロリニル、またはトリアジニルである、請求項1または2に記載の化合物。

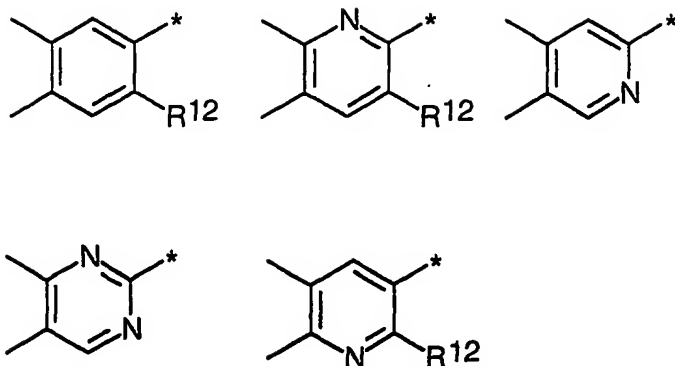
4. Hetが表す二環性の複素環式基が、式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IIIe)、式(IIIf)、式(IIIg)、式(IIIh)、式(IIIi)、

または式 (IIIj) を表す、請求項 1 に記載の化合物。



(上記式中、A 2 は、ハロゲン原子により置換されていてもよいフェニル、あるいはハロゲン原子により置換されていてもよい 1 または 2 個の窒素原子を含有する不飽和の 6 員複素環を表し、R<sup>11</sup> は水素原子または C<sub>1-4</sub> アルキルカルボニルを表し、E は -NH-、-O-、または -S- を表す。)

5. A 2 部分が下記からなる群から選択される、請求項 4 に記載の化合物。



( $R^{12}$ は水素原子またはハロゲン原子を表し、\*が付された結合は基Xとの結合を表し、残りの二つの結合は複素環式基との結合を表す。)

6. Het が表す二環性の複素環式基が、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、シノリニル、キナゾリニル、フタラジニル、プテレジニル、ナフチリジニル、ベンゾイミダゾリニル、ベンゾチアゾリニル、またはベンゾオキサゾリニルである、請求項1または4に記載の化合物。

7. Xが、基(i) (式中、Q1は結合、炭素数1~3のアルキレン、または炭素数2または3のアルケニレン (上記アルキレンおよびアルケニレンは、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルにより置換されていてもよい) を表す。)、請求項1に記載の化合物。

8. Xが、基(ii) (式中、Q2は結合、炭素数1~3のアルキレン、または炭素数2または3のアルケニレン (上記アルキレンおよびアルケニレンは、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルにより置換されていてもよい) を表す。)) を表す、請求項1に記載の化合物。

9. Xが、基 (iii) (式中、Q 3は、炭素数1または2のアルキレン、または炭素数2のアルケニレンを表し、Q 4は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、または $-S(=O)_m-$  ( $m$ は0~2の整数を表す)を表し、Q 5は、結合、炭素数1または2のアルキレン、または炭素数2のアルケニレン (Q 5が表すアルキレンおよびアルケニレンは、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す。)を表す、請求項1に記載の化合物。

10. Xが、基 (iv) (式中、 $R^1$ は水素原子または $C_{1-4}$ アルキルカルボニルを表し、Q 6は、結合、5~7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q 7は、結合、 $-(CH_2)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH_2)_{n2}-$  ( $n1$ は0または1の整数を表し、 $n2$ は0であり、 $R^{2a}$ は水素原子を表し、 $R^{2b}$ は、水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル、または置換されていてもよいフェニルを表す)、 $-(CH_2)_p-NR^3-$  ( $p$ は0または1の整数を表し、 $R^3$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、または $-NH-(CH_2)_{q1}-CR^{4a}R^{4b}-(CH_2)_{q2}-$  ( $q1$ は0または1であり、 $q2$ は0であり、 $R^{4a}$ は水素原子を表し、 $R^{4b}$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)を表す、請求項1に記載の化合物。

11. Xが、基 (iv) (式中、 $R^1$ は水素原子または $C_{1-4}$ アルキルカルボニルを表し、Q 6は、結合、5~7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q 7は、結合、 $-(CH_2)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH_2)_{n2}-$  (式中、 $n1$ および $n2$ はそれぞれ0~3の整数を表し、 $R^{2a}$ は水素原子を表し、 $R^{2b}$ は水素原子、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、カルボキシ基、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、シアノ基、 $-(C=O)-N(-R^{2c})(-R^{2d})$  ( $R^{2c}$ および $R^{2d}$ は、同一または異なってもよく、水素原子、置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキ



シ、シクロプロピル、または置換されていてもよいペンシルを表す)、または置換されていてもよいフェニルを表す)、 $-(CH_2)_p-NR^3-$  ( $p$ は0または1の整数を表し、 $R^3$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、 $-NH-(CH_2)_{q1}-CR^{4a}R^{4b}-(CH_2)_{q2}-$  ( $q1$ および $q2$ はそれぞれ0~2の整数を表し、 $R^{4a}$ は水素原子を表し、 $R^{4b}$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、 $-(C=O)-O-CR^{4a}R^{4b}-CH_2-$  ( $R^{4a}$ は水素原子を表し、 $R^{4b}$ は水素原子、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、または置換されていてもよいフェニルを表す)、 $-NH-(CH_2)_i-NH-$  ( $i$ は1~4の整数を表す)、または $-S(=O)_j-$  ( $j$ は0、1、または2を表す)を表す)を表す、請求項1に記載の化合物。

12. 基(iv)において、 $R^1$ が水素原子を表し、Q6が、酸素原子により置換されていてもよい5~7員の飽和炭素環式基を表し、Q7が、 $-(CH_2)_p-NR^3-$  ( $p$ は0または1の整数を表し、 $R^3$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、または $-NH-(CH_2)_{q1}-CR^{4a}R^{4b}-(CH_2)_{q2}-$  ( $q1$ は0または1であり、 $q2$ は0であり、 $R^{4a}$ は水素原子であり、 $R^{4b}$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)を表す、請求項10に記載の化合物。

13. 基(iv)において、 $R^1$ が水素原子を表し、Q6が、酸素原子により置換されていてもよい1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、Q7が、 $-(CH_2)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH_2)_{n2}-$  ( $n1$ は0または1の整数を表し、 $n2$ は0であり、 $R^{2a}$ は水素原子を表し、 $R^{2b}$ は、水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル、または置換されていてもよいフェニルを表す)を表す、請求項10に記載の化合物。

14. 基(iv)において、 $R^1$ が水素原子を表し、Q6が、5~7員の飽和炭素環式基、または1個の窒素原子を含有する5~7員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7

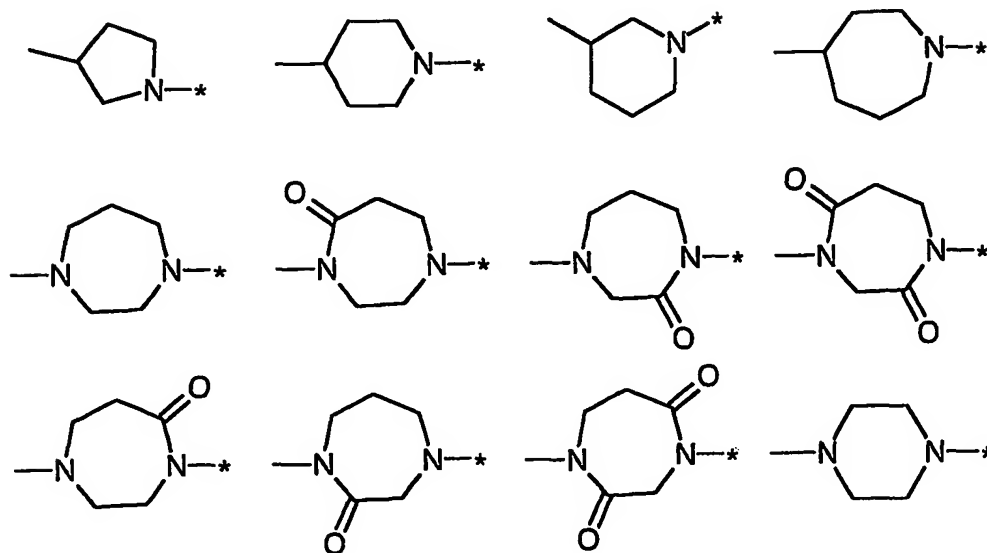
が、 $-(CH_2)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH_2)_{n2}-$  ( $n1$  および  $n2$  が同一または異なっているとしてもよく  $0 \sim 3$  の整数を表し、 $R^{2a}$  が水素原子を表し、 $R^{2b}$  が水素原子または置換されていてもよい  $C_{1-4}$  アルキルを表す) を表す、請求項 11 に記載の化合物。

15. 基 (iv) において、 $R^1$  が水素原子を表し、Q6 が、5～7 員の飽和炭素環式基、または 1 個の窒素原子を含有する 5～7 員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7 が、 $-(CH_2)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH_2)_{n2}-$  ( $n1$  および  $n2$  が 0 であり、 $R^{2a}$  が水素原子を表し、 $R^{2b}$  が置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、カルボキシル基、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル、シアノ基、 $-(C=O)-N(-R^{2c})(-R^{2d})$  ( $R^{2c}$  および  $R^{2d}$  は請求項 1 で定義された内容と同義である)、または置換されていてもよいフェニルを表す) を表す、請求項 11 に記載の化合物。

16. 基 (iv) において、 $R^1$  が水素原子を表し、Q6 が、5～7 員の飽和炭素環式基、または 1 個の窒素原子を含有する 5～7 員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7 が、 $-(CH_2)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH_2)_{n2}-$  ( $n1$  が  $0 \sim 3$  の整数を表し、 $n2$  が 0 であり、 $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  がハロゲン原子を表す) を表す、請求項 11 に記載の化合物。

17. 基 (iv) において、 $R^1$  が水素原子を表し、Q6 が、5～7 員の飽和炭素環式基、または 1 個の窒素原子を含有する 5～7 員の飽和複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子により置換されていてもよく、Q7 が、 $-NH-(CH_2)_{q1}-CR^{4a}R^{4b}-(CH_2)_{q2}-$  ( $q1$  および  $q2$  はそれぞれ  $0 \sim 2$  の整数を表し、 $R^{4a}$  は水素原子を表し、 $R^{4b}$  は水素原子、 $C_{1-4}$  アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す) を表す、請求項 11 に記載の化合物。

18. 基 (iv) において、Q 6 が下記のいずれかの基を表す、請求項 1 および 10～17 のいずれか一項に記載の化合物。



(上記式中、\*が付された結合は Q 7 との結合を表し、\*が付されていない結合は基-N (—R<sup>1</sup>) —との結合を表す。)

19. 基 (iv) において、R<sup>1</sup>が水素原子を表し、Q 6 が結合を表し、Q 7 が結合を表す、請求項 10 に記載の化合物。

20. X が、基 (v) (式中、Q 8 は、炭素数 1～3 のアルキレン、または炭素数 2 または 3 のアルケニレンを表し、Q 9 は、—O—、—NH—、または—S(=O)<sub>r</sub>— (r は 0～2 の整数を表す) を表し、Q 10 は、結合、炭素数 1 または 2 のアルキレン、または炭素数 2 のアルケニレン (Q 10 が表すアルキレンおよびアルケニレンは、C<sub>1-4</sub>アルキルまたは置換されていてもよいフェニルにより置換されていてもよい) を表す。) を表す、請求項 1 に記載の化合物。

21. X が、基 (vi) (式中、Q 11 は、結合、酸素原子により置換されていてもよい 5～7 員の飽和炭素環式基または 1 個の窒素原子を含有する 5～7 員の飽和複素環式基を表し、Q 12 は、結合、—(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>—CHR<sup>5</sup>— (s は 0 または 1 の整数を表し、R<sup>5</sup>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキルまたは置換されていても

よいフェニルを表す)、 $-(CH_2)_t-NR^6-$  ( $t$ は0または1の整数を表し、 $R^6$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、または $-NH-(CH_2)_u-CHR^7-$  ( $u$ は0または1の整数を表し、 $R^7$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)を表す。)を表す、請求項1に記載の化合物。

22. Xが、基(vii) (式中、Q13は、結合、酸素原子により置換されていてもよい5～7員の飽和炭素環式基または1個の窒素原子を含有する5～7員の飽和複素環式基を表し、Q14は、結合、 $-(CH_2)_v-CHR^8-$  ( $v$ は0または1の整数を表し、 $R^8$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、 $-(CH_2)_w-NR^9-$  ( $w$ は0または1の整数を表し、 $R^9$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)、または $-NH-(CH_2)_x-CHR^{10}-$  ( $x$ は0または1の整数を表し、 $R^{10}$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたは置換されていてもよいフェニルを表す)を表す。)を表す、請求項1に記載の化合物。

23. Xが、基(viii) (式中、Q15は、酸素原子により置換されていてもよい2個の窒素原子を含有する5～7員の飽和複素環式基を表し、 $y$ は1または2を表す)を表す、請求項1に記載の化合物。

24. Xが、基(ix) (式中、Q16は、酸素原子により置換されていてもよい5～7員の飽和炭素環式基または1個の窒素原子を含有する5～7員の飽和複素環式基を表し、 $z$ は1または2を表す)を表す、請求項1に記載の化合物。

25. Zが、

水素原子、

ハロゲン原子、

3～7員の飽和または不飽和の炭素環式基、

1個の窒素原子および/または1個の酸素原子を含有する5～7員の飽和また

は不飽和の複素環式基、

9～10員の二環性の不飽和の炭素環式基、

1個の窒素原子および／または1または2個の酸素原子を含有する9～10員の不飽和の二環性複素環式基、または

13～15員の不飽和の三環性炭素環式基または複素環式基、  
である、請求項1に記載の化合物。

26. Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、フラニル、ビリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1,3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル（これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、C<sub>1-4</sub>アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシ（このフェニル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）である、請求項25に記載の化合物。

27. Hetが請求項2に記載の式(IIa)、式(IIb)、または式(IIc)の単環性の複素環式基を表すか、あるいはHetが請求項4または5に記載の式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IIIe)、式(III f)、式(III g)、式(IIIh)、式(IIIi)、または式(IIIj)の二環性の複素環式基を表し、

Xが、請求項7に記載の基(i)、請求項8に記載の基(ii)、請求項9に記載の基(iii)、請求項10～19のいずれか一項に記載の基(iv)、請求項20に記載の基(v)、請求項21に記載の基(vi)、請求項22に記載の基(vii)、請求項23に記載の基(viii)、または請求項24に記載の基(ix)を表し、

Zが、水素原子、ハロゲン原子、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、

フラニル、ピリジル、ピペリジル、ナフチル、ナフタレニル、インデニル、インドリル、イミダゾリル、チエニル、1, 3-ベンゾジオキソール、フルオレニル、またはカルバゾリル（これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、C<sub>1-4</sub>アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、C<sub>1-4</sub>アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシ（このフェニル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）を表す、請求項1に記載の化合物。

28. Hetが、4-ピリジル、1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1H-5-インダゾリル、6-クロロ-1, 3-ジオキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル、1-アセチル-1H-5-インダゾリル、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イル、1H-5-ベンゾトリアゾリル、または5-イソキノリルである、請求項27に記載の化合物。

29. 下記からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物：

(20) N-[1-(4-プロモフェニル)エチル]-N'-(1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)ウレア、

(21) N-(1-ベンジル-3-ピペリジル)-N-(1H-5-インダゾリル)アミン、

(22) N-[1-(4-プロモベンジル)-4-ピペリジル]-N-(1H-5-イミダゾリル)アミン、

(80) N-(2, 6-ジクロロベンジル)-N'-(4-ピリジル)ウレア、

(83) N-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-N'-(1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-6-イソインドリル)ウレア、

(90) N-(2,6-ジフルオロベンジル)-N'-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-5-イソインドリル)ウレア

(95) N-(2,6-ジフルオロベンジル)-N'-(1H-5-インダゾリル)ウレア、

(102) N-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)-N'-(1H-5-インダゾリル)ウレア、

(126) N-(1-ベンジル-4-ピペリジル)-N-(1H-5-インダゾリル)アミン、

(127) N-(1-ベンジル-4-ピペリジル)-N-(1H-5-インダゾリル)アミン塩酸塩

(128) N-(1H-5-インダゾリル)-N-(4-ピペリジル)アミン、

(146) N-(1-ベンジルテトラヒドロ-1H-ピロリル)-N-(1H-5-インダゾリル)アミン、

(164) N-[1-(4-フルオロベンジル)-3-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン、

(221) メチル 2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ピペリジノ]-2-フェニルアセテート

(227) N1-(2-フルオロエチル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ)ピペリジノ]-2-フェニルアセトアミド

(240) N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2-メチル-1-フェニルプロピル)-3-ピペリジル]アミン

(243) N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-プロピル-1,4-シクロヘキサンジアミン

(246) N1-(2-フルオロエチル)-N4-(1H-5-インダゾリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン

(247) N1-シクロプロピル-N4-(1H-5-インダゾリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン

(248) N1-(1H-5-インダゾリル)-1,4-シクロヘキサンジアミン

(259) N1-(1H-5-インダゾリル)-N4-フェニルエチル-1, 4-シクロヘキサンジアミン

(260) N1-(5-イソキノリル)-N4-プロピル-1, 4-シクロヘキサンジアミン

(261) N1-(2-フルオロエチル)-N4-(5-イソキノリル)-1, 4-シクロヘキサンジアミン

(262) N1-シクロプロピル-N4-(5-イソキノリル)-1, 4-シクロヘキサンジアミン

(273) N-(5-イソキノリル)-N-[1-(4, 4, 4-トリフルオロプロチル)-3-ピペリジル] アミン

(281) N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2-メチルベンチル)-3-ピペリジル] アミン

(282) N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-3-ピペリジル] アミン

(286) N-(1H-5-インダゾリル)-N-(1-プロピル-4-ピペリジル) アミン

(287) N-[1-(シクロプロピルメチル)-4-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

(289) N-[1-(3-フルオロプロピル)-4-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

(290) N-(1H-5-インダゾリル)-N-[1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-4-ピペリジル] アミン

(293) N-[1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-3-ピペリジル]-N-(1H-5-インダゾリル) アミン

(294) メチル 2-(3, 4-ジフルオロベンチル)-2-[3-(1H-5-インダゾリルアミノ) ピペリジノ] アセテート

(298) N-(1H-5-インダゾリル)-N-{1-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル]-3-ピペリジル} アミン

(300) N-[1-(3, 4-ジフルオロベンジル)-3-ピペリジル]-N



— (1H-5-インダゾリル) アミン

(318) N—(5-イソキノリル)—N—(1-プロピル-4-ピペリジル)  
アミン

(320) N—[1—(2-エチルブチル)—4-ピペリジル]—N—(5-イ  
ソキノリル) アミン

(322) N—[1—(3-フルオロプロピル)—4-ピペリジル]—N—(5  
-イソキノリル) アミン。

30. 請求項1～29のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容  
される塩もしくは溶媒和物を含んでなる、医薬組成物。

31. 式(Ia)の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物  
を含んでなる、Rhoキナーゼにより媒介される疾患の治療に用いられる医薬組  
成物。

Het—X—Z (Ia)

{上記式中、

Hetは、少なくとも1個の窒素原子を含有する5～7員の単環性の飽和また  
は不飽和の複素環式基、あるいは少なくとも1個の窒素原子を含有する9～12  
員の二環性の飽和または不飽和の複素環式基を表し、この炭素環式基および複素  
環式基はハロゲン原子、酸素原子、水酸基、またはC<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルによ  
り置換されていてもよく、

Xは、基(i)～(ix)からなる群から選択される基を表し、

(i) —NH—C(=O)—NH—Q1—

(上記式中、

Q1は

結合、

炭素数1～4のアルキレン、または

炭素数2～4のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはフェニル(このフ

フェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい）により置換されていてもよい）を表す。）

(ii)  $-NH-C(=O)-Q2-$

（上記式中、

$Q2$ は

結合、

炭素数 1～5 のアルキレン、または

炭素数 2～5 のアルケニレン

（上記アルキレンおよびアルケニレンは、 $C_{1-4}$ アルキルまたはフェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい）により置換されていてもよい）を表す。）

(iii)  $-NH-C(=O)-Q3-Q4-Q5-$

（上記式中、

$Q3$ は、

炭素数 1～4 のアルキレン、または

炭素数 2～4 のアルケニレン

を表し、

Q 4 は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、または  $-S(=O)_m-$  ( $m$  は 0～2 の整数を表す) を表し、

Q 5 は、

結合、

炭素数 1～3 のアルキレン、または

炭素数 2～3 のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、 $C_{1-4}$ アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい) により置換されていてもよい)

を表す。)

(iv)  $-N(-R^1)-Q6-Q7-$

(上記式中、

$R^1$  は水素原子または  $C_{1-4}$ アルキルカルボニルを表し、

Q 6 は、結合、または 5～7 員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、または  $C_{1-4}$ アルキルにより置換されていてもよく、

Q 7 は、

結合、

$-(CH_2)_{n1}-CR^{2a}R^{2b}-(CH_2)_{n2}-$

(式中、

$n1$  および  $n2$  はそれぞれ 0～3 の整数を表し、

$n_2$  が 2 または 3 である場合の  $-(CH_2)_{n_2}-$  は、基中の  $-CH_2-CH_2-$  が  $-CH=CH-$  または  $-C\equiv C-$  を表していてもよく、

$R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、同一または異なっているとしてもよく、

水素原子、

ハロゲン原子、

$C_{1-6}$  アルキル (このアルキルは水酸基により置換されていてもよい)、

カルボキシ基、

$C_{1-4}$  アルコキシカルボニル、

シアノ基、

$-(C=O)-N(-R^{2c})(-R^{2d})$  ( $R^{2c}$  および  $R^{2d}$  は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子、 $C_{1-4}$  アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$  アルコキシ (このアルコキシはハロゲン原子により置換されていてもよい)、シクロプロピル、またはベンジル (このフェニル部分は 1 または 2 の  $C_{1-4}$  アルコキシにより置換されていてもよい) を表す)、または

フェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$  アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$  アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$  アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$  アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)

を表す)、

$-(CH_2)_p-NR^3-$  ( $p$  は 0 ~ 2 の整数を表し、 $R^3$  は水素原子、 $C_{1-4}$  アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$  アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$  アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により

置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)、

$-NH-(CH_2)_{q1}-CR^{4a}R^{4b}-(CH_2)_{q2}-$ ( $q1$ および $q2$ はそれぞれ0~2の整数を表し、 $R^{4a}$ および $R^{4b}$ は、それぞれ、水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)、

$-(C=O)-O-CR^{4a}R^{4b}-CH_2-$ ( $R^{4a}$ および $R^{4b}$ は前記で定義された内容と同義である)、

$-NH-(CH_2)_i-NH-$ ( $i$ は1~4の整数を表す)、または

$-S(=O)_j-$ ( $j$ は0、1、または2を表す)

を表す。)

(v)  $-NH-Q8-Q9-Q10-$

(上記式中、

$Q8$ は、

炭素数1~5のアルキレン、または

炭素数2~5のアルケニレン

を表し、

$Q9$ は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、または $-S(=O)_r-$ ( $r$ は0~2の整数を表す)を表し、

$Q10$ は、

結合、

炭素数 1～3 のアルキレン、または

炭素数 2～3 のアルケニレン

(上記アルキレンおよびアルケニレンは、 $C_{1-4}$ アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい) により置換されていてもよい)

を表す。)

(vi)  $-O-Q_{11}-Q_{12}-$

(上記式中、

$Q_{11}$  は、結合、または 5～7 員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、または  $C_{1-4}$ アルキルにより置換されていてもよく、

$Q_{12}$  は、

結合、

$-(CH_2)_s-CHR^5-$  ( $s$  は 0～2 の整数を表し、 $R^5$  は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたはフェニル (このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル (このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ (このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい) を表す)

$-(CH_2)_t-NR^6-$  ( $t$  は 0～2 の整数を表し、 $R^6$  は水素原子、 $C_{1-4}$ ア

ルキルまたはフェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい）を表す）、または

$-NH-(CH_2)_u-CHR^7-$ （ $u$ は0または1の整数を表し、 $R^7$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたはフェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい）、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい）を表す）を表す。）

(vii)  $-Q13-Q14-$

（上記式中、

$Q13$ は、結合、または5～7員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、または $C_{1-4}$ アルキルにより置換されていてもよく、

$Q14$ は、

結合、

$-(CH_2)_v-CHR^8-$ （ $v$ は0～2の整数を表し、 $R^8$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたはフェニル（このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル（このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $C_{1-4}$ アルコキシ（このアルキル部分はハロゲン原子により置換されてい

てもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)

— $(CH_2)_w-NR^9$ —( $w$ は0~2の整数を表し、 $R^9$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)、または

— $NH-(CH_2)_x-CHR^{10}$ —( $x$ は0または1の整数を表し、 $R^{10}$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキルまたはフェニル(このフェニルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシにより置換されていてもよい)を表す)  
を表す。)

(viii) — $C(=O)-Q_{15}-(CH_2)_y$ —

(上記式中、 $Q_{15}$ は、5~7員の飽和または不飽和の複素環式基を表し、この複素環式基は酸素原子、水酸基、または $C_{1-4}$ アルキルにより置換されていてもよく、 $y$ は0~4の整数を表す)

(ix) — $C(=O)-NR^1-Q_{16}-(CH_2)_z$ —



(上記式中、 $R^1$ は前記で定義された内容と同義であり、 $Q_{16}$ は、5～7員の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は酸素原子、水酸基、または $C_{1-4}$ アルキルにより置換されていてもよく、 $z$ は0～4の整数を表す)

$Z$ は、

水素原子、

ハロゲン原子、

3～7員の飽和または不飽和の単環性の炭素環式基または複素環式基、

9～12員の二環性の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基、または

13～15員の三環性の飽和または不飽和の炭素環式基または複素環式基、

(上記炭素環式基および複素環式基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 $C_{1-4}$ アルキル(このアルキルはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニル(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $C_{1-4}$ アルキルカルボニルオキシ(このアルキル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)、またはベンジルオキシ(このフェニル部分はハロゲン原子により置換されていてもよい)により置換されていてもよい)

を表す}

32.  $Rho$ キナーゼにより媒介される疾患が、高血圧症、喘息(例えば、気管支喘息)、狭心症、脳血管攣縮、末梢循環障害、切迫早産、緑内障、視野狭窄、頻尿、癌、癌の浸潤・転移、動脈硬化、網膜症、免疫応答、炎症、自己免疫疾患、脳機能障害、骨粗鬆症、細菌の感染、慢性腎不全、慢性腎炎、糖尿病性腎症、IgA腎症、血栓形成に関連する疾患、リウマチ、勃起障害および線維症からなる群から選択される、請求項31に記載の医薬組成物。

33. 請求項31に記載の式(Ia)の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物を薬学上許容される担体とともに哺乳類に投与することを含んでなる、Rhoキナーゼにより媒介される疾患の治療方法。

34. Rhoキナーゼにより媒介される疾患の治療用薬剤の製造のための、請求項31に記載の式(Ia)の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00721

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D209/48, 213/75, 217/02, 231/56, 401/12, 401/14, 403/12, 405/12, 405/14, 487/04, A61K31/4035, 404, 416, 4409, 4439, 454, 4545, 472, 4725, 496, 519, A61P43/00, 9/10, 9/12, 11/06, 13/02, 15/06, 15/10, 27/06, C07C275/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D209/48, 213/75, 217/02, 231/56, 401/12, 401/14, 403/12, 405/12, 405/14, 487/04, A61K31/4035, 404, 416, 4409, 4439, 454, 4545, 472, 4725, 496, 519, A61P43/00, 9/10, 9/12, 11/06, 13/02, 15/06, 15/10, 27/06, C07C275/42

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.       |
|-----------|--|-----------------------------|
| X         | WO, 98/06433, A1 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.),<br>19 February, 1998 (19.02.98),<br>Full text,<br>& AU, 9737851, A1 & BR, 9711154, A<br>& CN, 1233188, A & EP, 956865, A1<br>& NO, 9900622, A   | 1-32,<br>34                 |
| X         | WO, 92/12961, A1 (RHONE-POULENC RORER LTD.),<br>06 August, 1992 (06.08.92),<br>example,<br>& US, 5935978, A & ZA, 9200547, A<br>& AU, 9211881, A & EP, 569414, A1<br>& JP, 6-504782, A & NO, 9302701, A<br>& ZA, 9305448, A & FI, 9500375, A<br>& US, 5679696, A & US, 5698711, A<br>& US, 5840724, A & US, 6096768, A | 1-3, 8, 25-28,<br>30-32, 34 |
| X         | WO, 95/07075, A1 (SYNAPTIC PHARMACEUTICAL CORP.),<br>16 March, 1995 (16.03.95),<br>example, (RN=5221-44-3)<br>& US, 5508306, A & US, 5403847, A  | 1-3, 8, 25-28,<br>30-32, 34 |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
19 April, 2001 (19.04.01)

Date of mailing of the international search report  
01 May, 2001 (01.05.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00721

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.           |
|-----------|---|---------------------------------|
|           | & CA, 2148839, A      & ZA, 9308510, A<br>& AU, 9476848, A      & US, 5780485, A  |                                 |
| EX        | WO, 01/015677, A1 (ALCON LABORATORIES. INC.),<br>08 March, 2001 (08.03.01),<br>example, (RN=162401-32-3) (Family: none)   | 1-3, 8, 25-28,<br>30-32, 34     |
| X         | US, 5955496, A (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF<br>CALIFORNIA),<br>21 September, 1999 (21.09.99),<br>example, (RN=148806-83-1)<br>& US, 6150415, A                             | 1-3, 7, 25-28,<br>30-32, 34     |
| PX        | WO, 00/048998, A1 (DARWIN DISCOVERY LIMITED),<br>24 August, 2000 (24.08.00),<br>example, (RN=208261-57-8, etc.) (Family: none)  | 1-3, 8, 25-28,<br>30-32, 34     |
| PX        | WO, 00/026208, A1 (DARWIN DISCOVERY LIMITED),<br>11 May, 2000 (11.05.00),<br>example, (RN=266995-21-5, etc.)<br>& BR, 9906719, A      & EP, 1045845, A1<br>& NO, 2000003439, A  | 1-3, 8, 25-28,<br>30-32, 34     |
| X         | WO, 99/64423, A1 (DARWIN DISCOVERY LIMITED),<br>16 December, 1999 (16.12.99),<br>example, (RN=252029-12-2, etc.)<br>& AU, 9942776, A      & EP, 1086106, A1<br>& US, 6169090, A | 1-3, 8, 25-28,<br>30-32, 34     |
| X         | WO, 99/38867, A1 (SUNTORY LIMITED),<br>05 August, 1999 (05.08.99),<br>example, (RN=233763-84-3, etc.)<br>& AU, 9921856, A      & EP, 978516, A1                                 | 1-6, 8, 24-28,<br>30-32, 34     |
| X         | WO, 99/37640, A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.),<br>29 July, 1999 (29.07.99),<br>example, (RN=185400-39-9)<br>& AU, 9919835, A   | 1-3, 8, 25-28,<br>30-32, 34     |
| X         | JP, 11-139969, A (TANABE SEIYAKU CO., LTD.),<br>25 May, 1999 (25.05.99),<br>example, (RN=195312-57-3) (Family: none)  | 1-3, 7, 24-28,<br>30-32, 34     |
| X         | WO, 99/21836, A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC),<br>06 May, 1999 (06.05.99),<br>example, (RN=223698-52-0, etc.)<br>& EP, 1025087, A1  | 1, 4, 6, 8, 25-28,<br>30-32, 34 |
| X         | WO, 99/16768, A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.),<br>08 April, 1999 (08.04.99),<br>example, (RN=22297-34-9)<br>& AU, 9892811, A      & EP, 1029860, A1                            | 1-3, 8, 25-28,<br>30-32, 34     |
| X         | WO, 99/00357, A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS),<br>07 January, 1999 (07.01.99),<br>example, (RN=218135-64-9, etc.)<br>& US, 6093742, A      & AU, 9883776, A<br>& EP, 993441, A1     | 1-7, 24-28,<br>30-32, 34        |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00721

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.          |
|-----------|--|--------------------------------|
| X         | WO, 98/22455, A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.),<br>28 May, 1998 (28.05.98),<br>example, (RN=208043-33-8, etc.)<br>& AU, 9749676, A & EP, 934613, A1  | 1-3, 8, 25-28,<br>30-32, 34    |
| X         | JP, 10-147585, A (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.),<br>02 June, 1998 (02.06.98),<br>example, (RN=185405-62-3, etc.) (Family: none)   | 1-3, 8, 25-28,<br>30-32, 34    |
| X         | WO, 98/09961, A1 (PFIZER INC.),<br>12 March, 1998 (12.03.98),<br>example, (RN=204256-11-1, etc.)<br>& AU, 9737813, A & EP, 931075, A1<br>& BR, 9712005, A & CN, 1234031, A<br>& JP, 2000-502724, A & NO, 9901048, A  | 1-6, 8, 24-28,<br>30-32, 34    |
| X         | WO, 97/49399, A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.),<br>31 December, 1997 (31.12.97),<br>example, (RN=201532-51-6)<br>& EP, 907362, A1   | 1-3, 7, 25-28,<br>30-32, 34    |
| X         | WO, 97/48697, A1 (REGAN JOHN ROBINSON),<br>24 December, 1997 (24.12.97),<br>example, (RN=201285-12-3, 201285-59-8, etc.)<br>& CA, 2258728, A & AU, 9731026, A<br>& ZA, 9705446, A & EP, 934307, A1<br>& JP, 2000-509719, A   | 1-3, 8, 24-28,<br>30-32, 34    |
| X         | WO, 97/44337, A1 (CHIROSCIENCE LIMITED),<br>27 November, 1997 (27.11.97),<br>example, (RN=192380-73-7, etc.)<br>& WO, 97/20833, A1 & AU, 9729060, A<br>& EP, 901482, A1 & BR, 9709113, A<br>& JP, 2000-510848, A & NO, 9805375, A  | 1-4, 8, 25-28,<br>30-32, 34    |
| X         | WO, 97/44036, A1 (CHIROSCIENCE LIMITED),<br>27 November, 1997 (27.11.97),<br>example, (RN=199871-47-1, 199871-78-8, etc.)<br>& AU, 9729058, A & US, 5804588, A<br>& CN, 1219131, A & BR, 9709015, A<br>& EP, 952832, A1 & JP, 2000-510865, A<br>& NO, 9805376, A   | 1-4, 6, 8,<br>24-28, 30-32, 34 |
| X         | WO, 97/20833, A1 (CHIROSCIENCE LIMITED),<br>12 June, 1997 (12.06.97),<br>example, (RN=192380-72-6, etc.)<br>& CA, 2238376, A & AU, 9710386, A<br>& US, 5773467, A & EP, 873331, A1<br>& CN, 1208411, A & BR, 9611897, A<br>& JP, 2000-501411, A & EP, 901482, A1<br>& WO, 97/44337, A1 & AU, 9729060, A<br>& CN, 1219171, A & US, 5925636, A<br>& BR, 9709113, A & US, 5972936, A<br>& JP, 2000-510848, A & NO, 9802570, A<br>& NO, 9805375, A | 1-3, 8, 25-28,<br>30-32, 34    |
| X         | WO, 97/03967, A1 (RHONE-POULENC RORER LIMITED),<br>06 February, 1997 (06.02.97),<br>example, (RN=144036-24-8)<br>& AU, 9665268, A  | 1-3, 8, 25-28,<br>30-32, 34    |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00721

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.          |
|-----------|---|--------------------------------|
| X         | WO, 96/04266, A2 (ASTA MEDICA AG),<br>15 February, 1996 (15.02.96),<br>example, (RN=176204-46-9)<br>& DE, 19511916, A & CA, 2195850, A<br>& AU, 9531626, A & EP, 775131, A2<br>& JP, 10-503501, A & ZA, 9506382, A<br>& IL, 114795, A & NO, 9700412, A<br>& FI, 9701334, A & US, 5965582, A   | 1-3, 8, 25-28,<br>30-32, 34    |
| X         | WO, 95/20578, A1 (RHONE-POULENC RORER LTD.),<br>03 August, 1995 (03.08.95),<br>example, (RN=144035-93-8, etc.)<br>& AU, 9514631, A & ZA, 9500639, A<br>& EP, 741707, A1 & JP, 9-509654, A   | 1-3, 8, 25-28,<br>30-32, 34    |
| X         | WO, 95/04045, A1 (RHONE-POULENC RORER LTD.),<br>09 February, 1995 (09.02.95),<br>example, (RN=166741-50-0, etc.)<br>& CA, 2160928, A & AU, 9472670, A<br>& ZA, 9405609, A & EP, 711282, A1<br>& JP, 9-501155, A   | 1-3, 8, 25-28,<br>30-32, 34    |
| X         | WO, 91/17748, A1 (HOESCH A.-G.),<br>28 November, 1991 (28.11.91),<br>example, (RN=139442-42-5)<br>& CA, 2083179, A & AU, 9065468, A<br>& EP, 527736, A1 & BR, 9008022, A<br>& JP, 5-506425, A & HU, 64314, A<br>& JP, 11-322700, A & JP, 11-343285, A<br>& CN, 1056684, A & IL, 98163, A<br>& ZA, 9103762, A & US, 5494911, A<br>& NO, 9204433, A & AU, 9457992, A<br>& FI, 9501697, A & US, 5532259, A | 1, 4-6, 8, 25-28,<br>30-32, 34 |
| X         | WO, 88/08424, A1 (UPJOHN CO.),<br>03 November, 1988 (03.11.88),<br>example, (RN=122003-40-1)<br>& CA, 1338012, A & EP, 293078, A1<br>& AU, 8817098, A & EP, 358676, A1<br>& JP, 2-503198, A & EP, 487510, A1<br>& US, 5120843, A & DK, 8905335, A   | 1-3, 8, 25-28,<br>30-32, 34    |
| X         | EP, 277791, A1 (FARMITALIA CARLO ERBA S.P.A.),<br>10 August, 1988 (10.08.88),<br>example, (RN=117484-18-1, etc.)<br>& US, 4826837, A & IL, 85221, A<br>& FI, 8800376, A & FI, 8800376, A<br>& AU, 8810908, A & DK, 8800484, A<br>& ZA, 8800686, A & SU, 1563592, A<br>& HU, 56551, A & CA, 1309407, A<br>& JP, 63-225363, A   | 1-3, 8, 24-28,<br>30-32, 34    |
| X         | EP, 168005, A2 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL COL., LTD.),<br>15 January, 1986 (15.01.86),<br>example, (RN=102671-35-2, etc.)<br>& ZA, 8503658, A & CA, 1270828, A<br>& ZA, 8504638, A & US, 4694004, A<br>& CA, 1256434, A & DK, 8503000, A<br>& ES, 544963, A & JP, 61-44864, A<br>& ES, 552537, A & ES, 552536, A  | 1-3, 7, 25-28,<br>30-32, 34    |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00721

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.          |
|-----------|---|--------------------------------|
| X         | GB, 2009155, A (LOEVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTION SAKTIESELSKAB),<br>13 June, 1979 (13.06.79),<br>example, (RN=71070-96-7, etc.)<br>& DE, 2847792, A & US, 4293549, A<br>& AT, 7807732, A & CA, 1120929, A<br>& FI, 7803327, A & ZA, 7806175, A<br>& CH, 645354, A & SU, 828967, A<br>& BE, 871807, A & DK, 7804933, A<br>& SE, 7811457, A & NL, 7811035, A<br>& AU, 7841376, A & FR, 2407930, A<br>& JP, 63-48873, B & ES, 474900, A | 1, 6, 7,<br>25-28, 30-32, 34   |
| X         | US, 4022900, A (MARION LABORATORIES),<br>10 May, 1977 (10.05.77),<br>example, (RN=37481-27-9, etc.)<br>& US, 3674791, A & BE, 763149, A   | 1, 4-6, 8, 25-28,<br>30-32, 34 |
| X         | WO, 96/37473, A1 (HOECHST SCHERING AGREVO GMBH),<br>28 November, 1996 (28.11.96),<br>example, (RN=168086-47-3, etc.)<br>& AU, 9526165, A  | 1, 4, 6, 10-19                 |
| X         | WO, 96/24586, A1 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH),<br>15 August, 1996 (15.08.96),<br>example, (RN=181258-50-4)<br>& DE, 19504367, A & CA, 2212336, A<br>& AU, 9647886, A & EP, 808306, A1<br>& JP, 11-504618, A & US, 5786731, A  | 1-3, 10-19                     |
| X         | EP, 656353, A1 (F.HOFFMANN-LA ROCHE AG),<br>07 June, 1995 (07.06.95),<br>example, (RN=169815-43-4, etc.)<br>& CA, 2133620, A & ZA, 9408305, A<br>& AU, 9477419, A & JP, 7-188174, A<br>& US, 5596002, A & CN, 1106389, A<br>& BR, 9501222, A & CN, 1245168, A   | 1-4, 6, 10-19,<br>25-27, 30    |
| X         | WO, 95/07891, A1 (HOECHST SCHERING AGREVO GMBH),<br>23 March, 1995 (23.03.95),<br>example, (RN=164720-77-8, etc.)<br>& DE, 4331179, A & AU, 9476152, A<br>& EP, 719256, A1 & CN, 1130901, A<br>& BR, 9407541, A & JP, 9-502446, A<br>& US, 5723450, A & ZA, 9407040, A  | 1-3, 10-19,<br>25-28, 30       |
| X         | WO, 94/21613, A1 (HOECHST SCHERING AGREVO GMBH),<br>29 September, 1994 (29.09.94),<br>example, (RN=159228-43-0)<br>& DE, 4308014, A & CA, 2158160, A<br>& AU, 9462583, A & EP, 701552, A1<br>& CN, 1119436, A & JP, 8-507539, A<br>& ZA, 9401715, A & US, 5821244, A  | 1, 4, 6, 10-19,<br>25-27       |
| X         | BARGLEY J.R. et al., "New 4-(heteroanilido)piperidines,<br>structurally related to the pure opioid agonist fentanyl,<br>with agonist and/or antagonist properties",<br>J. Med. Chem., (1989), 32(3), p.663-71   | 1-3, 10-19,<br>25-27           |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00721

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                    | Relevant to claim No.    |
|-----------|---|--------------------------|
| X         | SINGH T. et al., "Antimalarials. 7-chloro-4-(substituted amino)quinolines",<br>J. Med. Chem., (1971), 14(4), pp.283-6 | 1,4,6,10-19,<br>25-27,30 |



**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 33  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The invention as set forth in claim 33 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☒ Claims Nos.: 1-32,34  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
See extra sheet.
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Since Het, X and Z are each variable in the compounds relating to the inventions as set forth in claims 1 to 32 and 34, these compounds have no chemical structure in common but involve, in addition to those as cited in the following column C, an extremely large number of publicly known compounds such as pyrrole and pyridine. Therefore, these compounds have no important chemical structure in common. Such being the case, the inventions as set forth in the above claims are not considered as relating to a single invention or a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No.I.2 of Continuation of first sheet (1)

Since Het, X and Z are each variable in the compounds relating to the inventions as set forth in claims 1 to 32 and 34, these compounds have no chemical structure in common but involve, in addition to those as cited in the above column C, an extremely large number of publicly known compounds such as pyrrole and pyridine. Therefore, these compounds have no important chemical structure in common. Such being the case, the inventions as set forth in the above claims are not considered as relating to a single invention or a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

In the description, only a part of the compounds having specific choices are cited among the compounds corresponding to the structural formula described in the claims.

Further, it is obvious that there are a number of documents denying the novelty and inventive step of the inventions as set forth in these claims. Therefore, it is impossible in practice to search documents of the prior arts all over the scope.

Thus, claims 1 to 32 and 34 fail to satisfy the specified requirements to such an extent as any enabling meaningful international search report.

In this international search report, documents of prior art have been examined based on the compounds particularly cited in the description.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D209/48, 213/75, 217/02, 231/56, 401/12, 401/14, 403/12, 405/12, 405/14, 487/04,  
A61K31/4035, 404, 416, 4409, 4439, 454, 4545, 472, 4725, 496, 519, C07C 275/42  
A61P43/00, 9/10, 9/12, 11/06, 13/02, 15/06, 15/10, 27/06

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D209/48, 213/75, 217/02, 231/56, 401/12, 401/14, 403/12, 405/12, 405/14, 487/04,  
A61K31/4035, 404, 416, 4409, 4439, 454, 4545, 472, 4725, 496, 519, C07C 275/42  
A61P43/00, 9/10, 9/12, 11/06, 13/02, 15/06, 15/10, 27/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| X               | WO, 98/06433, A1 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL<br>INDUSTRIES LTD.), 19. 2月. 1998 (19. 02. 98)<br>全文&<br>AU, 9737851, A1&BR, 9711154, A&<br>CN, 1233188, A&EP, 956865, A1&<br>NO, 9900622, A | 1-32,<br>34      |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 04. 01

国際調査報告の発送日

01.05.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |  |                                   |
|-----------------------|--|-----------------------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号                  |
| X                     | WO, 92/12961, A1 (RHONE-POULENC RORER LTD.),<br>6. 8月. 1992 (06. 08. 92), 実施例&<br>US, 5935978, A&ZA, 9200547, A&<br>AU, 9211881, A&EP, 569414, A1&<br>JP, 6-504782, A&NO, 9302701, A&<br>ZA, 9305448, A&FI, 9500375, A&<br>US, 5679696, A&US, 5698711, A&<br>US, 5840724, A&US, 6096768, A | 1-3, 8,<br>25-28,<br>30-32,<br>34 |
| X                     | WO, 95/07075, A1 (SYNAPTIC PHARMACEUTICAL<br>CORP.), 16. 3月. 1995 (16. 03. 95), 実施例(RN<br>=5221-44-3)&<br>US, 5508306, A&US, 5403847, A&<br>CA, 2148839, A&ZA, 9308510, A&<br>AU, 9476848, A&US, 5780485, A  | 1-3, 8,<br>25-28,<br>30-32,<br>34 |
| EX                    | WO, 01/015677, A1 (ALCON LABORATORIES. INC.),<br>8. 3月. 2001 (08. 03. 01), 実施例(RN=162401-32-<br>3) (ファミリーなし)   | 1-3, 8,<br>25-28,<br>30-32,<br>34 |
| X                     | US, 5955496, A (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF<br>CALIFORNIA), 21. 9月. 1999 (21. 09. 99), 実施<br>例(RN=148806-83-1)&US, 6150415, A   | 1-3, 7,<br>25-28,<br>30-32,<br>34 |
| PX                    | WO, 00/048998, A1 (DARWIN DISCOVERY LIMITED),<br>24. 8月. 2000 (24. 08. 00), 実施例(RN=208261-5<br>7-8等) (ファミリーなし)   | 1-3, 8,<br>25-28,<br>30-32,<br>34 |
| PX                    | WO, 00/026208, A1 (DARWIN DISCOVERY LIMITED),<br>11. 5月. 2000 (11. 05. 00), 実施例(RN=266995-2<br>1-5等)&<br>BR, 9906719, A&EP, 1045845, A1 &<br>NO, 2000003439, A   | 1-3, 8,<br>25-28,<br>30-32,<br>34 |
| X                     | WO, 99/64423, A1 (DARWIN DISCOVERY LIMITED), 1<br>6. 12月. 1999 (16. 12. 99), 実施例(RN=252029-1<br>2-2等)&<br>AU, 9942776, A&EP, 1086106, A1 &<br>US, 6169090, A   | 1-3, 8,<br>25-28,<br>30-32,<br>34 |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |   |   |
|-----------------------|---|---|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号                        |
| X                     | WO, 99/38867, A1 (SUNTORY LIMITED), 5. 8月.<br>1999 (05. 08. 99), 実施例(RN=233763-84-3等)&<br>AU, 9921856, A&EP, 978516, A1   | 1-6, 8,<br>24-28,<br>30-32,<br>34       |
| X                     | WO, 99/37640, A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.),<br>29. 7月. 1999 (29. 07. 99), 実施例(RN=185400-3<br>9-9)&<br>AU, 9919835, A  | 1-3, 8,<br>25-28,<br>30-32,<br>34       |
| X                     | JP, 11-139969, A (TANABE SEIYAKU CO., LTD.), 2<br>5. 5月. 1999 (25. 05. 99), 実施例(RN=195312-57-<br>3) (ファミリーなし)   | 1-3, 7,<br>24-28,<br>30-32,<br>34       |
| X                     | WO, 99/21836, A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC), 6.<br>5月. 1999 (06. 05. 99), 実施例(RN=223698-52-0等)<br>&EP, 1025087, A1  | 1, 4, 6,<br>8, 25-2<br>8, 30-3<br>2, 34 |
| X                     | WO, 99/16768, A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.),<br>8. 4月. 1999 (08. 04. 99), 実施例(RN=22297-34-<br>9)&<br>AU, 9892811, A&EP, 1029860, A1  | 1-3, 8,<br>25-28,<br>30-32,<br>34       |
| X                     | WO, 99/00357, A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS), 7.<br>1月. 1999 (07. 01. 99), 実施例(RN=218135-64-9等)<br>&US, 6093742, A&AU, 9883776, A&<br>EP, 993441, A1   | 1-7,<br>24-28,<br>30-32,<br>34          |
| X                     | WO, 98/22455, A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.),<br>28. 5月. 1998 (28. 05. 98), 実施例(RN=208043-3<br>3-8等)&<br>AU, 9749676, A&EP, 934613, A1  | 1-3, 8,<br>25-28,<br>30-32,<br>34       |
| X                     | JP, 10-147585, A (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.),<br>2. 6月. 1998 (02. 06. 98), 実施例(RN=185405-62-<br>3等) (ファミリーなし)   | 1-3, 8,<br>25-28,<br>30-32,<br>34       |
| X                     | WO, 98/09961, A1 (PFIZER INC.), 12. 3月. 1<br>998 (12. 03. 98), 実施例(RN=204256-11-1等)&<br>AU, 9737813, A&EP, 931075, A1&<br>BR, 9712005, A&CN, 1234031, A&<br>JP, 2000-502724, A&NO, 9901048, A | 1-6, 8,<br>24-28,<br>30-32,<br>34       |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |   |   |
|-----------------------|---|---|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号                        |
| X                     | WO, 97/49399, A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 3<br>1. 12月. 1997 (31. 12. 97), 実施例(RN=201532-5<br>1-6)&<br>EP, 907362, A1   | 1-3, 7,<br>25-28,<br>30-32,<br>34       |
| X                     | WO, 97/48697, A1 (REGAN JOHN ROBINSON), 24.<br>12月. 1997 (24. 12. 97), 実施例(RN=201285-12-3,<br>201285-59-8等)&<br>CA, 2258728, A&AU, 9731026, A&<br>ZA, 9705446, A&EP, 934307, A1&<br>JP, 2000-509719, A  | 1-3, 8,<br>24-28,<br>30-32,<br>34       |
| X                     | WO, 97/44337, A1 (CHIROSCIENCE LIMITED), 27.<br>11月. 1997 (27. 11. 97), 実施例(RN=192380-73-7<br>等)&<br>WO, 97/20833, A1&AU, 9729060, A&<br>EP, 901482, A1&BR, 9709113, A&<br>JP, 2000-510848, A&NO, 9805375, A  | 1-4, 8,<br>25-28,<br>30-32,<br>34       |
| X                     | WO, 97/44036, A1 (CHIROSCIENCE LIMITED), 27.<br>11月. 1997 (27. 11. 97), 実施例(RN=199871-47-1,<br>199871-78-8等)&<br>AU, 9729058, A&US, 5804588, A&<br>CN, 1219131, A&BR, 9709015, A&<br>EP, 952832, A1&JP, 2000-510865, A&<br>NO, 9805376, A   | 1-4, 6,<br>8,<br>24-28,<br>30-32,<br>34 |
| X                     | WO, 97/20833, A1 (CHIROSCIENCE LIMITED), 12.<br>6月. 1997 (12. 06. 97), 実施例(RN=192380-72-6等)<br>&CA, 2238376, A&AU, 9710386, A&<br>US, 5773467, A&EP, 873331, A1&<br>CN, 1208411, A&BR, 9611897, A&<br>JP, 2000-501411, A&EP, 901482, A1<br>WO, 97/44337, A1&AU, 9729060, A&<br>CN, 1219171, A&US, 5925636, A&<br>BR, 9709113, A&US, 5972936, A&<br>JP, 2000-510848, A&NO, 9802570, A&<br>NO, 9805375, A | 1-3, 8,<br>25-28,<br>30-32,<br>34       |
| X                     | WO, 97/03967, A1 (RHONE-POULENC RORER LIMITE<br>D), 6. 2月. 1997 (06. 02. 97), 実施例(RN=14403<br>6-24-8)&<br>AU, 9665268, A  | 1-3, 8,<br>25-28,<br>30-32,<br>34       |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |  |  |
|-----------------------|--|--|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号                       |
| X                     | WO, 96/04266, A2 (ASTA MEDICA AG), 15. 2月.<br>1996 (15. 02. 96), 実施例(RN=176204-46-9)&<br>DE, 19511916, A&CA, 2195850, A&<br>AU, 9531626, A&EP, 775131, A2&<br>JP, 10-503501, A&ZA, 9506382, A&<br>IL, 114795, A&NO, 9700412, A&<br>FI, 9701334, A&US, 5965582, A   | 1-3, 8,<br>25-28,<br>30-32,<br>34      |
| X                     | WO, 95/20578, A1 (RHONE-POULENC RORER LTD.),<br>3. 8月. 1995 (03. 08. 95), 実施例(RN=144035-93-<br>8等)&<br>AU, 9514631, A&ZA, 9500639, A&<br>EP, 741707, A1&JP, 9-509654, A  | 1-3, 8,<br>25-28,<br>30-32,<br>34      |
| X                     | WO, 95/04045, A1 (RHONE-POULENC RORER LTD.),<br>9. 2月. 1995 (09. 02. 95), 実施例(RN=166741-50-<br>0等)&<br>CA, 2160928, A&AU, 9472670, A&<br>ZA, 9405609, A&EP, 711282, A1&<br>JP, 9-501155, A   | 1-3, 8,<br>25-28,<br>30-32,<br>34      |
| X                     | WO, 91/17748, A1 (HOESCH A.-G.), 28. 11月.<br>1991 (28. 11. 91), 実施例(RN=139442-42-5)&<br>CA, 2083179, A&AU, 9065468, A&<br>EP, 527736, A1&BR, 9008022, A&<br>JP, 5-506425, A&HU, 64314, A&<br>JP, 11-322700, A&JP, 11-343285, A&<br>CN, 1056684, A&IL, 98163, A&<br>ZA, 9103762, A&US, 5494911, A&<br>NO, 9204433, A&AU, 9457992, A&<br>FI, 9501697, A&US, 5532259, A | 1, 4-6,<br>8, 25-2<br>8, 30-3<br>2, 34 |
| X                     | WO, 88/08424, A1 (UPJOHN CO.), 3. 11月. 19<br>88 (03. 11. 88), 実施例(RN=122003-40-1)&<br>CA, 1338012, A&EP, 293078, A1&<br>AU, 8817098, A&EP, 358676, A1&<br>JP, 2-503198, A&EP, 487510, A1&<br>US, 5120843, A&DK, 8905335, A   | 1-3, 8,<br>25-28,<br>30-32,<br>34      |
| X                     | EP, 277791, A1 (FARMITALIA CARLO ERBA S.P.A.), 1<br>0. 8月. 1988 (10. 08. 88), 実施例(RN=117484-18-<br>1等)&<br>US, 4826837, A&IL, 85221, A&<br>FI, 8800376, A&FI, 8800376, A&<br>AU, 8810908, A&DK, 8800484, A   | 1-3, 8,<br>24-28,<br>30-32,<br>34      |

| C (続き) 関連すると認められる文献 |   |  |
|---------------------|---|--|
| 引用文献の<br>カテゴリー*     | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号                       |
|                     | ZA, 8800686, A&SU, 1563592, A&<br>HU, 56551, A&CA, 1309407, A&<br>JP, 63-225363, A  |  |
| X                   | EP, 168005, A2 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL COL.,<br>LTD.), 15. 1月. 1986 (15. 01. 86), 実施例(RN=<br>102671-35-2等)&<br>ZA, 8503658, A&CA, 1270828, A&<br>ZA, 8504638, A&US, 4694004, A&<br>CA, 1256434, A&DK, 8503000, A&<br>ES, 544963, A&JP, 61-44864, A&<br>ES, 552537, A&ES, 552536, A   | 1-3, 7,<br>25-28,<br>30-32,<br>34      |
| X                   | GB, 2009155, A (LOEVENS KEMISKE FABRIK<br>PRODUKTIONSAKTIESELSKAB), 13. 6月. 1979 (13. 0<br>6. 79), 実施例(RN=71070-96-7等)&<br>DE, 2847792, A&US, 4293549, A&<br>AT, 7807732, A&CA, 1120929, A&<br>FI, 7803327, A&ZA, 7806175, A&<br>CH, 645354, A&SU, 828967, A&<br>BE, 871807, A&DK, 7804933, A&<br>SE, 7811457, A&NL, 7811035, A&<br>AU, 7841376, A&FR, 2407930, A&<br>JP, 63-48873, B&ES, 474900, A | 1, 6, 7,<br>25-28,<br>30-32,<br>34     |
| X                   | US, 4022900, A (MARION LABORATORIES), 10. 5<br>月. 1977 (10. 05. 77), 実施例(RN=37481-27-9等)&<br>US, 3674791, A&BE, 763149, A   | 1, 4-6,<br>8, 25-2<br>8, 30-3<br>2, 34 |
| X                   | WO, 96/37473, A1 (HOECHST SCHERING AGREVO<br>GMBH), 28. 11月. 1996 (28. 11. 96), 実施例(R<br>N=168086-47-3等)&<br>AU, 9526165, A   | 1, 4, 6,<br>10-19                      |
| X                   | WO, 96/24586, A1 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH), 1<br>5. 8月. 1996 (15. 08. 96), 実施例(RN=181258-50-<br>4)&<br>DE, 19504367, A&CA, 2212336, A&<br>AU, 9647886, A&EP, 808306, A1&<br>JP, 11-504618, A&US, 5786731, A  | 1-3, 10<br>-19                         |



| C (続き) . 関連すると認められる文献 |   |                                    |
|-----------------------|---|------------------------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号                   |
| X                     | EP, 656353, A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 7. 6<br>月. 1995 (07. 06. 95), 実施例(RN=169815-43-4等) &<br>CA, 2133620, A&ZA, 9408305, A&<br>AU, 9477419, A&JP, 7-188174, A&<br>US, 5596002, A&CN, 1106389, A&<br>BR, 9501222, A&CN, 1245168, A            | 1-4, 6,<br>10-19,<br>25-27,<br>30  |
| X                     | WO, 95/07891, A1 (HOECHST SCHERING AGREVO<br>GMBH), 23. 3月. 1995 (23. 03. 95), 実施例(RN=<br>164720-77-8等) &<br>DE, 4331179, A&AU, 9476152, A&<br>EP, 719256, A1&CN, 1130901, A&<br>BR, 9407541, A&JP, 9-502446, A&<br>US, 5723450, A&ZA, 9407040, A | 1-3, 10<br>-19, 25<br>-28, 30      |
| X                     | WO, 94/21613, A1 (HOECHST SCHERING AGREVO<br>GMBH), 29. 9月. 1994 (29. 09. 94), 実施例(RN=<br>159228-43-0) &<br>DE, 4308014, A&CA, 2158160, A&<br>AU, 9462583, A&EP, 701552, A1&<br>CN, 1119436, A&JP, 8-507539, A&<br>ZA, 9401715, A&US, 5821244, A  | 1, 4, 6,<br>10-19,<br>25-27        |
| X                     | BARGLEY J.R. et al., "New 4-(heteroanilido)piperidines,<br>structurally related to the pure opioid agonist fentanyl, with<br>agonist and/or antagonist properties",<br>J. Med. Chem., (1989), 32(3), p. 663-71                                    | 1-3, 10<br>-19, 25<br>-27          |
| X                     | SINGH T. et al., "Antimalarials. 7-chloro-4-(substituted<br>amino)quinolines",<br>J. Med. Chem., (1971), 14(4), p. 283-6  | 1, 4, 6,<br>10-19,<br>25-27,<br>30 |

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 33 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲33に記載された発明は人体の治療方法に該当する。
2. ☒ 請求の範囲 1-32, 34 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、  
別紙参照
3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-32, 34に記載された発明に関わる化合物群は、Het、X、Zのいずれもが可変であるため、共通する化学構造は存在せず、下記C欄に記載した文献に記載されたものの他、ピロール、ピリジン等きわめて多数の公知化合物を包含するものであるから、当該化合物群が重要な化学構造を共有するものではなく、上記各請求の範囲に記載された発明は、一の発明又は単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明とはいえない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## 第 I 欄の続き

請求の範囲 1-32, 34 に記載された発明に関わる化合物群は、Het、X、Z のいずれもが可変であるため、共通する化学構造は存在せず、上記 C 欄に記載した文献に記載されたものの他、ピロール、ピリジン等きわめて多数の公知化合物を包含するものであるから、当該化合物群が重要な化学構造を共有するものではなく、上記各請求の範囲に記載された発明は、一の発明又は単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明とはいえない。

そして、明細書には、請求の範囲に記載された構造式に該当する化合物のうち、特定の選択肢を有する、ごく一部のものしか記載されていない。

さらに、このような請求の範囲に記載された発明の新規性・進歩性を否定する文献がきわめて多数存在することは明らかであり、すべての範囲にわたって先行技術文献を調査することは實際上不可能である。

したがって、請求の範囲 1-32, 34 は有意義な国際調査報告をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

なお、この国際調査報告では明細書に具体的に記載された化合物に基づいて先行技術文献調査を行った。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**